T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMLARINDA CREPT EKSPRESYONU

Dr. YAKUP HİLAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SEVİLAY ÖZMEN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Yakup Hilal	**Sınav tarihi:** 07. / .01 / 2026
Anabilim Dalı : **Tıbbi Patoloji**	
Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Sevilay Özmen**	
Tezin Konusu : Pankreas Duktal Adenokarsinomlarında CREPT Ekspresyonu	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Remzi ARSLAN	**Tıbbi Patoloji**	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	**Prof. Dr. Elif DEMİRCİ**	**Tıbbi Patoloji**	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	**Prof. Dr. Sevilay ÖZMEN**	**Tıbbi Patoloji**	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……i
TABLOLAR DİZİNİ…….iii
ŞEKİLLER DİZİNİ……...iv
KISALTMALAR DİZİNİ……..v
TEŞEKKÜR……..vii
ÖZET……...….viii
ABSTRACT…….…..….ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1
2. GENEL BİLGİLER……3
2.1. Pankreas Hakkında Genel Bilgiler……...……...3
2.1.1. Embriyoloji……...…….3
2.1.2. Anatomi……...……...…4
2.1.3. Histoloji……...……..…5
2.2. Pankreas Duktal Adenokarsinomu Hakkında Genel Bilgiler…….…6
2.2.1. Epidemiyolojik Veriler……...……...8
2.2.2. Risk Faktörleri……...…….9
2.2.3. Prekürsör Lezyonlar……...……..13
2.2.4. Moleküler Patogenez……...…….……..…….15
2.2.5. Whipple Makroskopisi ve Örneklenmesi……..…….…….….16
2.2.6. Mikroskobik Özellikler……...…….……18
2.2.7. Pankreas Duktal Adenokarsinomu Histolojik Subtipleri……...……..19
2.2.8. Pankreas Duktal Adenokarsinomu İmmünohistokimyasal Özellikleri……23
2.3. Pankreatik Duktal Adenokarsinomlarda Derecelendirme…….....….23
2.4. Pankreatik Duktal Adenokarsinomlarda Evreleme……...……..24
2.5. PDAK'da CREPT Ekspresyonu ve İmmünohistokimyasal Bulgular…….25
3. GEREÇ VE YÖNTEM……27
3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek…….……27
3.2. Olgu Seçimi……27

3.3. Histopatolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi……27
3.4. İmmünohistokimyasal İnceleme……...……..28
3.4.1. Kesitlerin Hazırlanması……...…….……28
3.4.2. CREPT Ekspresyonunun Değerlendirilmesi…….……...29
3.5. İstatistiksel Değerlendirme…….31
4. BULGULAR……...…33
4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri……..……33
4.2. CREPT İmmünohistokimyasal Bulguları……..……38
4.2.1. Negatif CREPT Boyanma Paterni……...……38
4.2.2. Zayıf Şiddette CREPT Boyanma Paterni…….…..…..39
4.2.3. Orta Şiddette CREPT Boyanma Paterni…….…….40
4.2.4. Güçlü Şiddette CREPT Boyanma Paterni ……...……...……41
4.2.5. Non-Tümöral Pankreas Dokusunda CREPT Boyanma Paternleri…..…..41
4.3. CREPT Ekspresyonu İle Klinikopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Değerlendirilmesi……43
5.TARTIŞMA……48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER…….……59
7. KAYNAKLAR…….……62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ sınıflamasına göre pankreas tümörleri……7
Tablo 2. CREPT boyanma oranına göre skorlama sistemi……29
Tablo 3. CREPT nükleer boyanma yoğunluğu skorlama sistemi……..30
Tablo 4. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Verileri……34
Tablo 5. Korelasyon Analizleri (Spearman)……..44
Tablo 6. İkili Grup Karşılaştırmaları (Mann-Whitney U Testleri)…….45
Tablo 7. Çoklu Grup Karşılaştırmaları (Kruskal-Wallis Testi)……..46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. CREPT çalışma mekanizması ve illüstrasyonu……...……..25
Şekil 2. Pankreatik duktal adenokarsinom tanısı alan farklı olgularda CREPT immünohistokimyasal boyamasında negatif, orta ve güçlü nükleer ekspresyon örnekleri, sırasıyla negatif (a), orta kuvvet (b) ve güçlü (c) şiddette boyanma, X100……...….31
Şekil 3. Negatif CREPT İHC boyanması, x100…….39
Şekil 4. Zayıf CREPT İHC boyanması gösteren glandlar ve nükleer boyanmayan non-tümöral tümöral elemanlar, x100……..…40
Şekil 5. Orta kuvvette CREPT İHC boyanması gösteren neoplastik duktus alanları, x100……..……..….40
Şekil 6. Güçlü CREPT İHC boyanması gösteren perinöral invazyon yapan neoplastik duktuslar,x100……..…41
Şekil 7. Ekzokrin asiner hücrelerde orta kuvvette sitoplazmik CREPT İHC boyanması,x100……..……42
Şekil 8. Langerhans adacıklarında zayıf kuvvette sitoplazmik CREPT İHC boyanması, x100…….42
Şekil 9. PanİN alanında güçlü nükleus CREPT İHC boyanması, x100…….43

KISLATMALAR DİZİNİ

AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EMT : Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm
PDAK: Pankreatik Duktal Adenokarsinom
İPMN: İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm
pNET: Pankreas Nöroendokrin Tümörü
ASK: Adenoskuamoz Karsinom
SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom
SPT: Solid Psödopapiller Tümör
CREPT: Tümördeki Hücre Döngüsüyle İlişkili ve Ekspresyonu Artan Protein
İGE: İnsani Gelişim Endeksli
PanİN: Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
LG-PanİN: Düşük Dereceli Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
HG-PanİN: Yüksek Dereceli Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
LPS: Lipopolisakkarit
PJS: Peutz–Jeghers Sendrom
FAP: Ailesel Adenomatöz Polipozis sendromu
AT: Ataksi-Telenjiektazi
VKİ: Vücut Kitle Endeksi
MKN: Müsinöz Kistik Neoplazi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MR: Manyetik Rezonans
LGD: Düşük Dereceli Displazi
HGD: Yüksek Dereceli Displazi
MSI: Mikrosatellit İnstabilitesi
SMV: Superior Mezenteirk Ven
PV: Portal Ven
CTA: C-terminal Alanı
GS: Genel Sağkalım

DFS: Hastalıksız Sağkalım

TEŞEKKÜR

Tıbbi patoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimiyle mesleki gelişimime yön veren, her zaman sevgi ve saygıyla anacağım, güçlük yaşadığım dönemlerde her türlü akademik ve manevi desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sevilay ÖZMEN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmamın özellikle son aşamalarında değerli desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Remzi ARSLAN'a ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sare ŞİPAL, Prof. Dr. Elif DEMİRCİ, Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Ebru ŞENER, Doç. Dr. Onur CEYLAN ve Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Keziban, Burçin, Numan, Özge, Serenay, Derya, Ayşenur, Mehmet, Zehra, Naz, Burak, Nurselin, Ahmet, Beyza, Aykut, Necla, Berk, Hatice'ye ; ayrıca yardımlarını, özverili katkılarını ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm Tıbbi Patoloji Laboratuvarı ekibine teşekkür ederim.

Tez çalışmamın çeşitli aşamalarında bilgi ve deneyimini benimle cömertçe paylaşarak, karşılaştığım güçlüklerde yapıcı önerileri ve samimi desteğiyle bana her zaman güç veren Doç. Dr. İsmail BOLAT'a içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Her zaman sevgilerini hissettiğim bana emekleri geçen annem, babam, kardeşim ve bu süreçte sabrı ve desteğiyle yanımda olan Cansu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yakup HİLAL

ÖZET

Pankreatik Duktal Adenokarsinomda CREPT Ekspresyonu

Amaç: CREPT (RPRD1B), transkripsiyon ve hücre döngüsü kontrolünde rol alan ve birçok malignitede artmış ekspresyon gösterdiği bildirilen bir proteindir. Bu çalışmada pankreas duktal adenokarsinom (PDAK) olgularında CREPT ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, yaygınlığı ve yoğunluğu içeren immünreaktivite skoru (İRS) ile puanlanması ve CREPT skorlarının klinikopatolojik parametreler ile genel sağkalım (GS) ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızda retrospektif olarak PDAK olgularına ait tümör dokularında CREPT boyanması retrospektif olarak değerlendirildi ve skorlar klinik veriler ile GS açısından analiz edildi.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda cerrahi rezeksiyon uygulanmış, histopatolojik olarak PDAK tanısı alan 53 olgu retrospektif olarak incelendi. Tüm olgularda CREPT immünohistokimyasal boyaması uygulandı ve tümöral alanlardaki nükleer boyanma, yaygınlık ve yoğunluğun çarpımına dayanan, 0–12 aralığında puanlanan İRS kullanılarak yarı kantitatif olarak değerlendirildi. CREPT skorları; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi ve çapı, histolojik grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, TNM evresi ve genel sağkalım (GS) süresi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: CREPT ekspresyonu tümör dokularında çoğunlukla nükleer olarak eksprese olup değişen şiddetlerde artmış olarak izlendi. CREPT IRS değerleri ile histolojik grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, TNM evresi ve genel sağkalım (GS) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Olguların yaşları 40–86 yıl arasında değişmekteydi. TNM evre dağılımı %22,6 evre I, %49,1 evre II ve %28,3 evre III şeklindeydi. Çalışmaya dahil edilen 53 olgunun 27'si (%50,9) kadın, 26'sı (%49,1) erkekti. Tümörler en sık pankreas başı yerleşimliydi (n=39; %73,6), bunu korpus (n=11; %20,8) ve kuyruk (n=3; %5,7) yerleşimli olgular izlemekteydi. Tümör çapları 1–10 cm arasında değişmekteydi.

Sonuçlar: Çalışmamızda, PDAK olgularında tümör hücrelerinde CREPT ekspresyonunun arttığı, ancak klasik klinikopatolojik prognostik faktörler ve genel sağkalım ile anlamlı ilişki göstermediği belirlendi. CREPT'in PDAK'da tümör biyolojisini yansıtan, ancak tek başına prognostik belirteç olarak kullanım potansiyelinin daha büyük ve çok merkezli serilerde yapılacak ileri çalışmalarda yeniden değerlendirilmesi gerektiği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik duktal adenokarsinom, CREPT, RPRD1B, immünohistokimya, prognostik belirteç

ABSTRACT

CREPT Expression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Objective: CREPT (RPRD1B) is a protein involved in transcription and cell-cycle control and has been reported to show increased expression in various malignancies. This study aimed to evaluate CREPT expression immunohistochemically in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) cases, to score it using an immunoreactivity score (IRS) based on staining extent and intensity, and to investigate the association between CREPT scores and clinicopathological parameters as well as overall survival (OS). In our study, CREPT staining was retrospectively evaluated in tumor tissues from PDAC cases, and the resulting scores were analyzed in relation to clinical data and OS.

Materials and Methods: A total of 53 cases that had undergone surgical resection and were histopathologically diagnosed with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) at the Department of Medical Pathology, Atatürk University Faculty of Medicine, were retrospectively reviewed. Immunohistochemical staining for CREPT was performed in all cases, and nuclear staining in the tumor areas was semi-quantitatively evaluated using an immunoreactivity score (IRS) ranging from 0 to 12, based on the product of staining extent and intensity. CREPT scores were compared with age, sex, tumor location and size, histologic grade, lymphovascular and perineural invasion, lymph node metastasis, TNM stage, and overall survival (OS) time.

Results: CREPT expression in tumor tissues was predominantly nuclear and was observed to be increased with varying intensities. No statistically significant association was found between CREPT IRS values and histologic grade, lymphovascular and perineural invasion, lymph node metastasis, TNM stage, or overall survival (OS) ($p>0.05$). The patients' ages ranged from 40 to 86 years; the mean age was 65±10.0 years and the median age was 67 years. The TNM stage distribution was 22.6% stage I, 49.1% stage II, and 28.3% stage III.

Conclusion: In our study, CREPT expression was found to be increased in tumor cells of PDAC cases; however, it did not show a significant association with conventional clinicopathological prognostic factors or overall survival (OS). We concluded that,

although CREPT may reflect tumor biology in PDAC, its potential use as a stand-alone prognostic marker should be re-evaluated in future studies with larger, multicenter cohorts.

Keywords: Pancreatic ductal adenocarcinoma, CREPT, RPRD1B, immunohistochemistry, prognostic marker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

GLOBOCAN 2022 verilerine göre pankreas kanseri dünya genelinde insidans açısından 15. sırada yer alırken, kansere bağlı ölümler arasında 9. sıradadır; Türkiye'de ise insidans açısından 9., kansere bağlı ölümlerde 6. sırada bulunmaktadır. Bu veriler, hastalığın göreceli olarak düşük görülme sıklığına karşın yüksek mortalite ile seyreden agresif bir klinik tabloya sahip olduğunu göstermektedir (1). Pankreas kanserinin küresel yükü son yıllarda iki kattan fazla artmış bulunmaktadır. Hastalığın insidansı her yıl artmaktadır. Pankreas kanseri için genel beş yıl sağ kalım oranı dünya çapında %10'dur. Düşük sağ kalım oranı geç evre teşhislere ve tarama yöntemlerinin eksikliğine bağlanmaktadır (2). Erken evrede teşhis yapıldığında cerrahi ve radyoterapi ile sağ kalım uzatılabilmektedir (3).

Pankreas neoplastik lezyonları farklı histolojik alt tipleri içermekle birlikte klinik pratikte en sık görülen ve mortalite yükünü belirleyen tümör pankreas duktal adenokarsinomudur (PDAK) (4). Her histolojik alt tip farklı biyolojik davranışa sahip olmakla birlikte PDAK, adenoskuamoz karsinom, skuamoz hücreli karsinom daha agresif seyirli invaziv malign tümörlerdir; buna karşılık pankreasın nöroendokrin tümörleri (pNET), düşük dereceli malign neoplazm olarak kabul edilen solid psödopapiller tümör (SPN) ve premalign müsinöz kistik lezyonlar olan intraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN) ile müsinöz kistik neoplazmlar (MKN) göreceli olarak daha yavaş seyirli klinik özellik gösterirler (5).

Pankreas kanseri, derin anatomik yerleşimi ve uzun süre nonspesifik klinik bulgularla seyretmesi nedeniyle çoğu olguda ileri evrede tanı alan agresif bir malignitedir. Etkin tarama yöntemlerinin sınırlı olması ve erken evrede özgül klinik belirtilerin olmaması, hastalığın yönetiminde en önemli sorunlardan biridir. Histopatolojik olarak pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK), infiltratif glandüler yapılar ve belirgin desmoplastik stroma ile karakterize olup tümöre sıklıkla lenfovasküler ve perinöral invazyon eşlik edebilir (6). Tanısal açıdan sitokeratin 7 (CK7), sitokeratin 19 (CK19), MUC1, CA19-9, CEA ile SMAD4/DPC4 ve p53 gibi immünohistokimyasal biyobelirteçler, PDAK için özgül olmamakla birlikte, uygun

klinik ve morfolojik bağlamda tanıyı destekleyebilir (7). Bu patolojik heterojenite ve klinik agresiflik, erken tanıya katkı sağlayabilecek ve prognozu öngörebilecek yeni biyobelirteçlere olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu nedenle CREPT'in PDAK'deki ekspresyonunun değerlendirilmesi, olası tanısal ve/veya prognostik bir biyobelirteç olarak değerini ortaya koymaya ve klinik risk derecelendirmesine katkı sağlamaya yönelik önemli veriler sunabilir (6).

CREPT, hücre bölünmesinde G1/S ilerlemesinde negatif düzenleyici olarak tanımlanmıştır (8). CREPT'in çeşitli tümörlerde yüksek oranda eksprese edilmiş ve hücre çoğalmasını bildirilmiştir (9). CREPT, hücre döngüsüne bağlı kinaz inhibitörleriyle ilişkili proteinlerden oluşan RPRD ailesine ait bir gen olan RPRD1B tarafından kodlanır ve bu gen 20. kromozomda yer alır ve RNA polimeraz II'nin (RNA Pol II) fosforilasyon bölgesine bağlanarak siklin D1 transkripsiyonunu ve hücre çoğalmasını artırdığı gösterilmiştir (10). Zhang ve arkadaşları, CREPT'in hücre proliferasyonu ve migrasyonunu artıran onkojenik etkisinin, Wnt sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla siklin D1 ve c-myc ekspresyonunun desteklenmesine bağlı olduğunu göstermiştir (11).

Bu bulgular ışığında, CREPT proteininin PDAK'taki rolünün daha iyi anlaşılması, hastalığın biyolojik davranışını öngörmede ve yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir.
Biz çalışmamızda, T.C. Atatürk Üniversitesi'nde PDAK tanısı almış olgularda CREPT proteininin immünohistokimyasal ekspresyonunu değerlendirmeyi ve bu ekspresyonun klinik-patolojik parametrelerle olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Embriyoloji

Embriyonik gelişimin beşinci haftasında iki ayrı endodermal tomurcuk ilkel pankreas dokusunu oluşturur. Ventral tomurcuk hepatik divertikülden gelişerek pankreas başı ve uncinat prosesini, daha büyük olan dorsal tomurcuk ise ön barsak endoderminden gelişerek pankreasın boyun, gövde ve kuyruğunu oluşturur. Altıncı haftada dorsal tomurcuk sola doğru uzayarak pankreas kuyruğunun intraperitoneal konumda yer aldığı dorsal mezenter içine ilerler. Embriyonik bağırsakların rotasyonu sırasında ventral tomurcuk ve ortak safra kanalı ilkel duodenum etrafında saat yönünün tersine döner ve yedinci haftada dorsal tomurcukla kaynaşarak tek bir pankreas parankimi halini alır. Yaklaşık gebeliğin 33. gününden itibaren dorsal tomurcuk, ekzokrin salgıların taşınmasından sorumlu asiner kanal sistemini oluşturan mikroskobik lümen ağını geliştirir (12).

Dorsal pankreatik tomurcuk pankreasın büyük kısmını oluşturmasına rağmen, bu tomurcuğa ait kanal aksesuar pankreatik kanal (Santorini kanalı) olarak kalır. Buna karşılık, daha küçük ventral pankreatik tomurcuğun kanalı ana pankreatik kanal (Wirsung kanalı) haline gelir. Her iki kanal, intrauterin yaşamın yedinci haftasında birleşerek olgun pankreatik kanal sistemini oluşturur.(13) Olguların yaklaşık %10'unda bu iki kanal birleşmez ve çift kanal sistemi sebat eder. Fetal yaşamın üçüncü ayında pankreas adacıkları (Langerhans adacıkları) parenkimden gelişerek pankreasın tamamına dağılır; insülin salgılanması yaklaşık beşinci ayda başlar. Glukagon ve somatostatin salgılayan hücreler de aynı parenkimal kökenden gelişirken, pankreas tomurcuklarını çevreleyen viseral mezoderm pankreasın bağ dokusunu oluşturur (12).

2.1.2. Anatomi

Sağlıklı pankreas sarı renkte, yumuşak–sert arası kıvamda, lobüle yüzeyli bir organdır. Baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört bölüme ayrılır; baş kısmı genellikle belirgin bir uncinat çıkıntıya (processus uncinatus) sahiptir. Erişkinlerde yaklaşık 12–15 cm uzunluğunda, retroperitoneal yerleşimli yassı bir organdır ve ortalama hacmi 70–80 cm^3'tür (14).

Pankreasın baş kısmı bezin en kalın ve geniş bölümü olup, üst kısmı duodenumun süperior parçasına komşudur ve pilor düzeyinde önden duodenum tarafından örtülür (14).

Unsinat çıkıntı, pankreas başının inferomedial kısmının kanca şeklinde uzantısıdır. Abdominal aortanın önünde ve duodenumun horizontal kısmının üstünde uzanır. Embriyolojik olarak pankreasın geri kalan kısmından ayrı kökene sahiptir (14).

Yaklaşık 2 cm genişliğindeki pankreas boynu, baş ile gövde arasında yer alır; arka yüzünde portal ven ile superior mezenterik ven bir oluk oluştururken, ön yüzü peritonla örtülü olup pilorun hemen altında bulunur (14).

Gövde bezin en uzun bölümünü oluşturur, boyundan kuyruğa doğru incelerek süperior mezenterik damarların solunda uzanır; ön yüzü peritonla örtülü, arka yüzü ise peritonsuzdurr (14).

Kuyruk, bezin en dar ve en sola uzanan kısmı olup gövdeyle devamlılık gösterir ve splenorenal ligamanın tabanında sonlanabilir veya dalak hilumuna kadar uzanabilir (14).

Pankreasın baş ve boynu, superior pankreatikoduodenal arter (ortak hepatik arterin dalı olan gastroduodenal arterden çıkar) ve inferior pankreatikoduodenal arter (superior mezenterik arter dalı) olmak üzere iki pankreatikoduodenal arteriyel ağ ile beslenir. Gövde ve kuyruk ise splenik arter dallarıyla vaskülarize olur (15).

Pankreasın venöz drenajı ise portal ven aracılığı ile sağlanır. Lenfatik drenaj ise gövde ve kuyruk, retropankreatik lenf düğümlerine, baş ve boynun üst yarısı çölyak lenf düğümlerine, başın alt yarısı ise superior mezenterik lenf düğümlerine olur (15).

Pankreas innervasyonu çölyak pleksustan ayrılan sempatik ve parasempatik sinir lifleri aracılığıyla olur. Parasempatik etki ekzokrin salgıları artırırken, sempatik

etki azaltır. Ayrıca parasempatik etki ile insülin salınımı artarken, sempatik etki ile glukagon salgısı artar (16)

2.1.3. Histoloji

Pankreas hem ekzokrin salgıların hem de hormonların üretildiği karma bir bez yapısına sahiptir. Pankreas ince bir konnektif doku kapsülüne sahiptir ve burdan büyük damarları, kanalları ve parankimi lobüllere ayırmak için septalar uzanır. Salgı asinileri zengin kılcal damar ağı içeren retiküler liflerle desteklenen bazal lamina ile çevrilirdir (17).

Pankreasın endokrin işlevi ise entero-endokrin hücrelere benzeyen küçük hücrelerden oluşan çeşitli boyutlarda kümeler halinde bulunan Langerhans adacıklarında gerçekleşir (17).

Pankreasta sindirim enzimleri, bezin büyük bölümünü oluşturan seröz asiner hücreler tarafından sentezlenir. Her asinüs, myoepitelyal hücre içermeyen, küçük bir lümeni çevreleyen birkaç seröz hücreden oluşur; asiner hücreler bazalde yerleşik yuvarlak çekirdekleri ve apikalde biriken zimojen granülleri ile belirgin polarizasyon gösterir (16). Her asinüs, lümen içine uzanan soluk boyalı sentroasiner hücreleri de içeren, basit skuamöz ya da alçak kolumnar epitelle döşeli kısa bir interkale kanala açılır. İnterkale kanal hücreleri, asinuslarda sentezlenen enzimlerin taşınması ve alkalizasyonuna katkıda bulunan bikarbonattan zengin bir sıvı salgılar; çok sayıda interkale kanal, ana pankreas kanalına katılmadan önce intralobüler ve daha geniş interlobüler kanallarla birleşir (17).

Pankreas günde yaklaşık 1.5 L alkali sekresyon salgılar ve ürettiği enzimler arasında çeşitli proteazlar, α-amilaz, lipazlar ve nükleazlar bulunur. Proteazlar, inaktif zimojenler (tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz, kallikreinojen ve prokarboksipeptidazlar) olarak salgılanır. Tripsinojen, duodenumdaki enteropeptidazlar tarafından parçalanıp aktive edilir ve bu da diğer proteazları kademeli olarak aktive eden tripsini üretir. Bu sayede pankreasta üretilen enzimlerin bezin kendisini sindirmesinin önüne geçilmiş olur (17).

Pankreasın endokrin fonksiyonunu sağlayan Langerhans adacıkları pankreasın asiner ekzokrin dokusu içine gömülü ince bir retiküler lif ile çevirili halde bulunan

birkaç hücreden birkaç yüz hücreye kadar değişkenlik gösterebilen yuvarlak şekilli endokrin hücre kümeleri olup pankreasın asiner dokusu ile aynı embriyolojik kökene sahiptir. Pankreas bir milyondan daha fazla Langerhans adacığı içermekte olup bezin sadece %1-2'sini kaplar. Langerhans adacıkları immünohistokimyasal yöntemler ile ayırt edilebilen çeşitli hücrelere sahiptir. Bunlar glukagon üreten α hücreleri, insülin üreten β hücreleri, somatostatin üreten δ veya D hücreleri ve pankreatik polipeptit üreten PP hücreleridir (17). Ayrıca Langerhans adacıklarında ghrelin üretiminden sorumlu ε hücreleri mevcuttur (18). Langerhans adacıklarındaki nöroendokrin hücrelerinin yanı sıra kanalların içinde ve asinüslerin arasına yayılmış az sayıda nöroendokrin hücreler bulunur. Yenidoğan döneminde sayıları görece çok olmasına karşın yetişkin pankreasta nöroendokrin hücre popülasyonunun %10 kadarını oluşturur. Bu hücreler somotostatin üreten pankreasın primer nöroendokrin tümörlerinin kaynağı olabilir (19).

Pankreasta tıpkı karaciğerdeki ito hücrelerine morfolojik ve biyolojik olarak benzeyen A vitamini depolayan fibroblast benzeri stromal hücreler tanımlanmıştır ve bu hücrelerin aktivasyonu sonucunda kronik pankreatitte artmış ekstraselüler matriks proteini üretimi ve fibrozis oluşumu ile ilişkilidir. Pankreasta yakın zamanda tanımlanan diğer bir stromal hücre tipi ise cajal hücresidir. Gastrointestinal sistemdeki cajal hücreleri ile aynı immünofentopik ve morfolojik bulgular sergiler (19).

2.2. Pankreas Tümörleri Hakkında Genel Bilgiler

Pankreas tümörleri, ekzokrin ve endokrin komponentlerden köken alan geniş bir neoplazi spektrumunu kapsar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sindirim sistemi tümörleri beşinci edisyon sınıflamasında pankreas neoplazmları; benign epiteliyal tümörler ve prekürsör lezyonlar, malign epiteliyal tümörler ve nöroendokrin neoplazmlar başlıkları altında ele alınmaktadır (Tablo1.). Benign epiteliyal tümörler ve prekürsör lezyonlar içerisinde seröz neoplazmlar, intraduktal lezyonlar ve müsinöz kistik neoplazm gibi kistik ve intraduktal oluşumlar yer alır. Malign epiteliyal tümörler içinde duktal adenokarsinom başta olmak üzere diğer nadir epitelyal maligniteler tanımlanmıştır. Nöroendokrin neoplazmlar ise fonksiyonel/fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümörler, nöroendokrin karsinom ve karma nöroendokrin–non-

nöroendokrin neoplazmlari içeren bir grubu oluşturur. Bu sınıflama, pankreas tümörlerinin tanısında ortak terminoloji ve standart bir çerçeve sağlar. Bu geniş spektrum içinde pankreatik duktal adenokarsinom, pankreasın en sık görülen malign epiteliyal tümörünü oluşturur (20).

Tablo 1. DSÖ Sınıflamasına Göre Pankreas Tümörleri

Ana Grup	Alt Başlık Örnekler
Benign epiteliyal tümörler ve prekürsörler	Asiner kistik transformasyon Seröz neoplazmlar İntraepitelyal neoplazi İntraduktal papiller müsinöz neoplazm İntraduktal onkositik papiller neoplazm İntraduktal tubulopapiller neoplazm Müsinöz kistik neoplazm (MCN)
Malign epiteliyal tümörler	Duktal adenokarsinom Asiner hücreli karsinom Pankreatoblastom Solid psödopapiller neoplazm
Nöroendokrin neoplazmlar	Non-fonksiyonel nöroendokrin tümörler Fonksiyonel nöroendokrin tümörler (insülinoma, gastrinoma, VIPoma, glukagonoma, somatostatinoma, ACTH üreten, serotonin üreten) Nöroendokrin karsinom Karma nöroendokrin–non-nöroendokrin neoplazmlar

2.2.1. Epidemiyolojik Veriler

Pankreas kanserlerinin farklı histolojik alt tipleri olmasına rağmen %90 oranında en sık görülen tipi PDAK'tır (21). PDAK, glandüler farklılaşma gösteren, genellikle luminal ve/veya hücre içi müsin birikiminin izlendiği, başka herhangi bir histoloji alt tipin eşlik etmediği pankreasın invaziv epitelyal neoplazmıdır. PDAK'ın subtipleri kolloid karsinom, zayıf kohezif karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, medüller karsinom, adenoskuamoz karsinom, hepatoid karsinom, rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom, osteoklast benzeri dev hücreli farklılaşmamış karsinom, farklılaşmamış karsinomlardır (20).

GLOBOCAN 2022 verilerine göre pankreas kanseri, kansere bağlı ölümler arasında dünya genelinde 9. sırada, insidans açısından ise 15. sırada yer almakta; Türkiye'de ise kansere bağlı ölümlerde 6. sırada, insidans açısından 9. sıradadır. Bu veriler, hastalığın göreceli olarak düşük görülme sıklığına karşın, yüksek mortalite oranına sahip olduğunu göstermektedir (1).

Pankreas kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanserinin ortanca yaşı 71 olmasına rağmen, genç hastalarda görülme sıklığında bir artış görülmektedir. Pankreas kanserinden ölüm oranı dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermekle birlikte yüksek insani gelişim endeksli (İGE) bölgelerde yaşam tarzı risk faktörlerinin yaygınlığının artması, görüntüleme olanaklarının artması, sağlık konusunda farkındalığın artması ve daha uzun yaşam beklentisi, pankreas kanserinin daha yüksek görülme sıklığına ve ölüm oranına yol açmıştır (21).

Pankreas kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hali erkeklerde 100.000'de 5,7, kadınlarda ise 100.000'de 4,1'dir. 2000 yılından beri Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri insidans oranı erkeklerde %0,9, kadınlarda %0,8; mortalite oranı ise erkeklerde 0,3, kadınlarda 0,2 artmıştır. Her iki cinsiyette son zamanlarda pankreas kanserinin insidansındaki artış muhtemelen yaşam beklentisindeki artış ve obezite yaygınlığındaki artıştan kaynaklanmaktadır (21).

2.2.2. Risk Faktörleri

Pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanİN), küçük pankreas duktuslarında gelişen noninvaziv epitel proliferasyonları olup, düşük ve orta dereceli PanİN-1/2 lezyonlarından yüksek dereceli PanİN-3'e doğru ilerleyen ardışık bir histolojik dönüşüm gösterir. PanİN-3 sonrasında invaziv pankreas karsinomuna geçişin uzun bir zaman dilimine yayıldığı, bu nedenle özellikle PanİN-3 öncesi dönemin uygun yaklaşımlarla pankreas kanseri gelişiminin önlenebileceği "kritik müdahale evresi" olarak kabul edildiği bildirilmektedir. Pankreas kanserinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalık gelişiminde rol oynayan değiştirilemeyen ve değiştirilebilir çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.

-Yaş: PDAK gelişiminde yaş önemli bir risk faktörüdür. Hastalığın insidansı ileri yaşla belirgin şekilde artmakta olup, vakaların çoğu 55 yaş üzerindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni olguların %89,4'ü ve ölümlerin %92,6'sı 55 yaş üstünde görülmektedir. En sık tanı 65–74 yaş aralığında konulmakta, tanı ve ölüm için ortanca yaş sırasıyla 70 ve 72 olarak bildirilmektedir.

-Cinsiyet: 2018 yılında küresel insidans ve ölüm oranları erkeklerde 100.000'de 5,5 ve 5,1 iken, kadınlarda 100.000'de 4,0 ve 3,8'dir. Ölümlerdeki erkek/kadın oranı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001'den 2020'ye artmıştır. Dolayısıyla, pankreas kanserinin dünya çapındaki insidansı ve ölüm oranı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Cinsiyetler arasında neden bu kadar farklılığın olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, kadınların değiştirilebilir risk faktörlerine daha az maruz kalmasıyla açıklanabilir (22).

-Kan Grubu: ABO kan grubu antijenlerinin yalnızca eritrositlerde değil, gastrointestinal sistem epiteli de dahil olmak üzere çeşitli epitel hücrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ABO kan grubu ile PDAK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. O kan grubunun pankreas kanseri için en düşük riskle ilişkili olduğu, özellikle A (özellikle A1 alt tipinin) ve AB kan gruplarında ise risk artışı bildirilmektedir. O olmayan kan gruplarında sadece

hastalık gelişme riskinin değil, aynı zamanda daha kötü histolojik seyir ve sağkalım ile ilişkili olabileceği de belirtilmiştir. Bu bulgular, ABO kan grubu glikoziltransferaz aktivitesinin pankreatik karsinogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (23). Bazı glikoziltransferaz enzimlerinin tümör oluşumu sırasında malign hücre immün gözetiminde ve hücreler arası adhezyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir, ancak bu ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır (22).

-Etnik Köken: PDAK gelişiminde etnik kökenin belirleyici olduğu gösterilmiştir. Afrika kökenli Amerikalılarda ve bazı yerli topluluklarda insidans diğer gruplara göre daha yüksektir; Afrika kökenli Amerikalıların, bilinen risk faktörleri için düzeltme yapıldığında bile Avrupa kökenli Amerikalılara kıyasla yaklaşık %20 daha yüksek PDAK riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Japon kökenli Amerikalılarda da artmış risk tanımlanırken, Latin ve Avrupa kökenli Amerikalılar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, etnik kökenler arasında PDAK riskinin genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı etkileşimi ile farklılaştığını düşündürmektedir (23).
-Mikrobiyota: Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyotadaki dengenin (disbiyozis) bozulması PDAK gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Disbiyozisin kronik inflamasyon, immün yanıtın bozulması ve tümör mikroçevresinin değişimi yoluyla karsinogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir (22,24).
-Aile Öyküsü ve Genetik: PDAK vakalarının yaklaşık %10 kadarında kalıtsal geçiş gözlenmiştir. PDAK gelişme riski mevcut genetik mutasyona göre değişir.
CDKN2A geni hücre döngüsünü düzenleyen bir tümör baskılayıcı gendir, germline CDKN2A mutasyonu, Ailesel Atipik Multipl Mole Melanom–Pankreas Kanseri Sendromu ile ilişkilidir ve pankreas kanseri gelişme riskini 13–67 kat artırır. Bu mutasyonu taşıyan bireylerde hastalık genellikle daha erken yaşta görülür ve bu kişiler yüksek riskli grupta kabul edilerek tarama programlarına dâhil edilmelidir (22).

STK11 geni, hücre büyümesi ve proliferasyonunu düzenleyen bir tümör baskılayıcı gendir. Otozomal dominant geçişli Peutz–Jeghers Sendromu (PJS), STK11 genindeki germline mutasyon sonucu gelişir ve hamartomatöz gastrointestinal polipler ile mukokutanöz pigmentasyonla karakterizedir. PJS hastalarında pankreas kanseri riski yaklaşık 76 kat artmıştır ve bu bireyler yüksek riskli grup olarak kabul edilip tarama programlarına dâhil edilmelidir (22).

SPINK1 geni, pankreasta tripsin aktivasyonunu inhibe eden bir serin proteaz inhibitörünü kodlar. Bu genin mutasyonu, özellikle PRSS1 mutasyonu ile birlikte görüldüğünde kontrolsüz tripsin aktivasyonuna yol açarak herediter pankreatit (HP) gelişimine yol açar. Tekrarlayan pankreatit ataklarının neden olduğu kronik inflamasyon, pankreas kanseri gelişim riskini yaklaşık 50 kat artırır (22).

BRCA1 ve BRCA2, DNA çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla onarımında görev alan tümör baskılayıcı genlerdir. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki germline mutasyonlar, DNA onarımındaki bozukluk sonucu pankreas kanseri riskini artırmaktadır. BRCA1 mutasyonu riski yaklaşık 3 kat, BRCA2 mutasyonu ise ailesel olgularda daha yüksek oranlarda artış ile ilişkilidir. BRCA mutasyonu taşıyıcılarının pankreas kanseri için tarama programlarına alınması önerilmekte olup, bu mutasyonların tedavi seçimini de etkileyebileceği; platin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt alınabildiği bildirilmektedir (22).

Lynch sendromu, DNA eşleşme onarımında görevli MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2 ve/veya EPCAM genlerindeki germline mutasyonlara bağlı gelişir ve en sık herediter kolorektal kanserle ilişkilidir. Bunun yanı sıra pankreas dahil birçok organ malignitesi ile ilişkilidir. Lynch sendromu taşıyıcılarında pankreas kanseri gelişme riski 8,6 kat artmıştır ve yaşam boyu risk %1,3–4 olarak bildirilmektedir. HNPCC hastalarında gelişen pankreas kanseri sıklıkla medüller tip histolojik görünüme sahiptir ve bu tip, klasik duktal adenokarsinomdan daha iyi prognozla ilişkilidir (22).

APC genindeki inaktive edici germline mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant kalıtılan ailesel adenomatöz polipozis sendromu (FAP), özellikle kolorektum ve duodenumda çok sayıda adenomatöz polip oluşumu ile karakterizedir. FAP, beyin, tiroit ve karaciğer gibi çeşitli ekstraintestinal malignitelerle de ilişkilidir. Pankreas kanseri ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte, FAP hastalarında pankreas kanseri riskinin yaklaşık 5 kat arttığı bildirilmiştir (25).

CFTR geni, hücre membranından klor iyonu geçişini düzenlenmesinde görev alıp bu gendeki mutasyonlar, kistik fibrozise yol açar. Bu mutasyon iyon transportunda bozulmaya ve solunum ile sindirim sistemlerinde kronik inflamasyona neden olur. Kistik fibrozis hastalarında pankreas kanseri riski yaklaşık 5,3 kat artmıştır ve hastalık çoğunlukla erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Artmış pankreatik sekresyon viskozitesine

bağlı kanal tıkanıklıkları, inflamasyon ve hücresel hasarın bu risk artışına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (22).

ATM geni, DNA çift zincir kırıklarının onarımı, hücre döngüsü kontrolü ve apoptozda görev alan bir serin/treonin kinazı kodlar. Ataksi-Telenjiektazi (AT), ATM genindeki biallelik patojenik mutasyonlara bağlı gelişen, otozomal resesif kalıtılan nadir bir sendromdur ve telanjiektazi, immün yetmezlik ve nörodejenerasyon ile karakterizedir. AT hastalarında malignite gelişme riski genel popülasyona göre belirgin derecede artmıştır. Germline ATM mutasyonu taşıyıcılarında pankreas kanseri için relatif risk yaklaşık 6,5 kat artmıştır ve 80 yaşına kadar kümülatif riskin %9,5 olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle ATM mutasyonu taşıyıcıları pankreas kanseri açısından artmış risk grubunda değerlendirilmekte ve tarama programlarından yarar sağlayabilecekleri düşünülmektedir (22,26).

- Sigara kullanımı PDAK gelişiminde en güçlü değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Yapılan meta-analizlerde sigaranın pankreas kanseri riskini yaklaşık %75 oranında artırdığı; bu artışın %60 ile %100 arasında değişebildiği gösterilmiştir. Risk, sigara içme süresi ve içilen sigara miktarıyla birlikte artmakta olup, sigaranın bırakılsa bile fazla riskin en az 10 yıl boyunca devam ettiği bildirilmektedir. Sigaranın pankreasa ulaştığı başlıca yol kan dolaşımıdır ve bu nedenle sigaranın pankreas kanseri üzerindeki etkisi, böbrek, mide ve serviks gibi tütün karsinojenlerine dolaylı olarak maruz kalan diğer organ tümörleriyle benzerlik göstermektedir (27).
- Kronik pankreatit, kronik inflamasyon, doku onarımı ve neoplazi arasındaki ilişkiyi yansıtabilecek ek bir risk faktörüdür (7).
-Obezite ve Diyet: Obezite, pankreas kanseri için önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksinin (VKİ) 25'in üzerinde olması pankreas kanseri riskini artırmaktadır. Erken erişkinlik döneminde VKİ'deki her 5 birimlik artışın riski yaklaşık %20 oranında yükselttiği bildirilmektedir. Obezite; tip 2 diyabet, insülin direnci ve kronik inflamasyonla ilişkili olup, pankreasta yağ birikimi ve duktal hücre proliferasyonunu artırarak malign dönüşümü kolaylaştırabilir. Yüksek kalorili ve yağlı beslenme ile sedanter yaşam tarzı pankreatik yağlanma ve pankreatik steatoza yol açarak pankreas kanseri ve premalign lezyon riskini artırabilir. Buna karşın, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı bir beslenme düzeni pankreas kanseri riskini azaltıcı etki gösterebilir (22).

- Alkol: Alkol tüketimi ile pankreas kanseri riski arasındaki ilişki özellikle ağır alkol kullanımı için belirgindir. Günde ≥3–4 standart içki tüketenlerde pankreas kanseri riskinin arttığı; ağır içicilerde riskin yaklaşık 1,22–1,77 kat yükseldiği bildirilmektedir. Hafif–orta düzeyde alkol kullanımıyla risk artışı tutarlı değildir, ancak yüksek alkol tüketiminin pankreatit insidansını artırdığı bilinmekte olup, pankreatit de pankreas kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür (28).

2.2.3. Prekürsör Lezyonlar

PDAK'ın çoğunlukla iki temel prekürsör lezyondan nadir olarak da MKN zemininden geliştiği kabul edilmektedir; pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanİN) ve intraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN). İPMN'lar radyolojik olarak tespit edilebilirken, PanİN'ler mikroskobik yapıları nedeniyle görüntüleme yöntemleriyle saptanamaz ve çoğunlukla yalnızca cerrahi materyallerde tanımlanabilir. Bu durum, erken tanı ve riskli lezyonların belirlenmesini güçleştirmektedir.

PanİN'ler pankreatik duktuslarda gelişen ve müsinöz epitelle karakterize mikroskobik neoplastik lezyonlardır. Klasik olarak en uzun eksende 0,5 cm'den küçük olmalarıyla tanımlansalar da son 3D doku modellemeleri bu ölçütü tartışmalı hâle getirmiştir. PanİN'lerin hücresel kökeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hem duktal hücrelerden hem de asiner-duktal metaplazi odaklarından gelişebildikleri gösterilmiştir; güncel epigenetik veriler, PanİN'lerin metilasyon profilinin duktal yapılardan çok asiner hücrelere daha yakın olduğunu desteklemektedir. Mevcut sınıflama, PanİN'leri düşük dereceli (LG-PanİN) ve yüksek dereceli (HG-PanİN) olarak ikiye ayırmaktadır. LG-PanİN'lerde papiller/mikropapiller mimari, intrasitoplazmik müsin içeren kolumnar epitel ve hafif nükleer atipi görülürken; HG-PanİN'lerde daha kompleks papiller yapı, kribriform görünüm, belirgin sitolojik atipi ve mitoz artışı izlenir. PanİN'ler yaşla birlikte artış gösterebilse de yapılan çalışmalar bu lezyonların genç bireylerde de yaygın olduğunu ve normal pankreas dokusunda dahi sık bulunduğunu göstermiştir. PDAK olgularının yaklaşık %85'inin PanİN'den geliştiği düşünülmekle birlikte, LG-PanİN'lerin büyük çoğunluğu hiçbir zaman ilerleme göstermemekte; buna karşın HG-PanİN'ler nadir olup (benign pankreasların <%5'inde), invaziv PDAK ile güçlü ilişki göstermektedir (29).

İPMN'ler, pankreasın en sık görülen kistik lezyonları olup, PDAK'ların yaklaşık %10'undan azında prekürsör olarak rol oynar. PanİN'lere göre daha büyük boyutlu (genellikle >1 cm) olan bu lezyonlar, BT veya MR gibi görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir. Bu lezyonlar anatomik olarak ana kanal, yan dal veya birleşimi tipte olabilirler; özellikle ana kanal tipinde malign transformasyon riski %65'e kadar çıkabilmektedir. İPMN'lerin multifokal görülme eğilimi ve rezidüel pankreasta yeni lezyon gelişimi, bu neoplazilerin genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (29).

İPMN'ler morfolojik olarak gastrik, intestinal ve pankreatikobiliyer tip olmak üzere üç alt tipe ayrılır. Gastrik tip İPMN'ler genellikle düşük dereceli, yan dal yerleşimli ve en iyi prognoza sahip lezyonlardır; intestinal tip İPMN'ler sıklıkla kolloid karsinom ile, pankreatikobiliyer tip İPMN'ler ise klasik duktal adenokarsinom ile ilişkilidir. Alt tip ayrıca rezidüel pankreasta yüksek dereceli displazi veya invaziv karsinom gelişimi riskini de belirlemede önemlidir. Gastrik tip İPMN'ler genellikle düşük dereceli olarak kabul edilse de, son moleküler veriler bu lezyonların yüksek dereceli intestinal veya pankreatikobiliyer tip İPMN'lere dönüşebileceğini göstermekte, bu nedenle düşük dereceli gastrik tiplerin tamamen risksiz olmadığını düşündürmektedir (30).

MKN, pankreasın nadir görülen kistik tümörlerinden olup, tüm pankreatik kistik lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. Neredeyse yalnızca kadınlarda görülür (erkek/kadın oranı 1:9–20) ve genellikle 40–60 yaş aralığında tanı alır. Olguların %93–95'i pankreasın gövde veya kuyruk bölgesinde yerleşim gösterir. Bu tümörler pankreatik kanal sistemiyle bağlantılı değildir. Histopatolojik olarak MKN, tek veya çok odacıklı kistik boşluklar içeren ve genellikle fibröz kapsülle çevrili yapılarla karakterizedir; epitel, müsin üreten kolumnar veya küboidal hücrelerden oluşur. Tanısal açıdan ayırt edici özellik, epitel altında yer alan ovaryan tip stromadır. MKN'ler, PDAK için bilinen prekürsör lezyonlar arasında yer almakta olup, düşük veya yüksek dereceli displazi gösterebilir. Tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılması küratif tedavi sağlar ve histopatolojik incelemede olası invaziv alanların dikkatle değerlendirilmesi önerilir. Prognoz genellikle mükemmeldir; noninvaziv

MKN'lerde sağkalım çok yüksektir, invaziv komponent içeren olgularda dahi klasik PDAK'a kıyasla belirgin şekilde daha iyi seyir bildirilmektedir (31).

2.2.4. Moleküler Patogenez

PDAK, morfolojik olarak duktal hücre kökenli kabul edilmekle birlikte, deneysel modeller asiner hücrelerin de tümör gelişiminde rol alabileceğini göstermiştir. Pankreatit gibi inflamatuvar süreçler, asiner hücrelerde dediferansiyasyona ve "asiner-duktal metaplazi (ADM)" olarak adlandırılan süreçle duktal benzeri fenotipe dönüşüme neden olur. Bu değişim genellikle geri dönüşümlüdür; ancak kronik inflamasyon varlığında kalıcı hâle gelerek hücresel transformasyona zemin hazırlayabilir (32,33).

PDAK gelişimi, kolondaki adenoma–karsinoma sekansına benzer şekilde, prekürsör lezyonlar olan PanİN'lerde kademeli morfolojik ve moleküler değişikliklerle ilerler. LG-PanİN lezyonlarında KRAS mutasyonları erken olay olarak ortaya çıkar ve bu mutasyonlar hücre proliferasyonunu artırır. İlerleyen evrelerde CDKN2A inaktivasyonu hücre döngüsü kontrolünü bozar, TP53 mutasyonu apoptoz mekanizmasını zayıflatır ve SMAD4 kaybı hücresel farklılaşma sinyallerinin bozulmasına yol açar. Bu ardışık moleküler değişimler, PanİN'lerin HG-PanİN evresine ilerlemesini ve sonuçta invaziv PDAK gelişimini kolaylaştırır.

İPMN benzer moleküler değişiklikler gösterse de genellikle SMAD4 kaybı olmadan seyreder ve buna ek olarak PIK3CA, GNAS ve RNF43 mutasyonları ile karakterizedir. MKN'ler daha düşük mutasyon yükü ve heterozigotluk kaybına sahiptir, bu nedenle genellikle daha iyi prognozla ilişkilidir (32).

PDAK, diğer solid organ karsinomlarında olduğu gibi, hücre büyümesi ve farklılaşmasında görevli onkogenlerin aktivasyonu ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu sonucu gelişir. Bu süreçte en erken ve en sık görülen genetik değişiklik KRAS mutasyonudur. KRAS genindeki nokta mutasyonları, Ras proteinini sürekli aktif hâlde tutarak MAPK ve PI3K/AKT sinyal yolaklarını uyarır; bu da hücre proliferasyonunun artmasına ve apoptozun baskılanmasına neden olur. İlerleyen evrelerde CDKN2A geninin kaybı, hücre döngüsünü düzenleyen p16/INK4a ve

p14/ARF proteinlerinin işlevini ortadan kaldırarak hücresel kontrol mekanizmalarının bozulmasına yol açar. Bunu takiben TP53 mutasyonu DNA hasarına yanıtı engellerken, SMAD4 kaybı TGF-β aracılı büyüme sinyallerinin iletimini bozar.

Bu mutasyonlara ek olarak, epigenetik düzenleme bozuklukları da pankreatik karsinogenezde önemli rol oynar. Tümör baskılayıcı genlerde promotör hipermetilasyonu (örneğin *CDKN2A*), onkogenlerde ise hipometilasyon (örneğin *GATA6* ve *BRD4*) sonucu gen ekspresyon dengesi bozulur. Sonuç olarak bu moleküler olaylar, PanİN'lerin yüksek dereceli displaziye ve nihayetinde invaziv tümör formasyonuna ilerlemesine aracılık eder. Bu genetik ve epigenetik değişimlerin kombinasyonu, PDAK'ın biyolojik heterojenitesinin temelini oluşturur (7).

Son yıllarda yapılan moleküler profilleme çalışmaları, PDAK'ta sık görülen KRAS, TP53, SMAD4 ve CDKN2A mutasyonlarına ek olarak, ATM kaybı, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve tümör mutasyon yükü gibi biyobelirteçlerin de prognoz ve tedavi yanıtında belirleyici olabileceğini göstermiştir. MikroRNA'lar (özellikle miR-21), tümör progresyonu ve kemoterapi direnciyle ilişkilendirilmiş, potansiyel prognostik belirteçler arasında gösterilmektedir (34).

2.2.5. Whipple Makroskopisi ve Örneklenmesi

Whipple spesimenleri, anatomik karmaşıklıkları ve nadirliği nedeniyle patoloji laboratuvarında diseksiyonu en zor materyallerden biridir. Adsay ve ark. (2014), bu spesimenlerin yönlendirilmesi ve örneklenmesi için pratik bir yaklaşım tanımlamıştır. Bu yaklaşıma göre, spesimenin oryantasyonu sırasında pankreas boynu cerrahi sınırı, unsinat cerrahi sınırı ve distal koledok cerrahi sınırı arasında kalan **"**trapezoid bölge"nin tanımlanması esastır. Bu bölgenin merkezinde vasküler yatak (portal ve mezenterik damar yatağı), sol kenarında pankreas boynu cerrahi sınırı, sağ kenarında ise unsinat cerrahi sınırı bulunur. Bu yapıların doğru tanımlanması, tüm cerrahi sınırların (özellikle koledok ve unsinat) doğru örneklenmesini sağlar.

Unsinat cerrahi sınırı, yağ dokusu açısından zengin ve mikroskobik tümör odaklarının sıklıkla yer aldığı bir alandır. Bu nedenle tamamının dik olarak mürekkep ile işaretlenip örneklenmesi önerilir. Bu yöntem, mikroskobik satelit odakların saptanma oranını artırmış ve R1 rezeksiyon oranlarını iki katına çıkarmıştır.

Lenf nodlarının en verimli şekilde tanımlanması için ise portakal kabuğu soyma yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde, pankreas başını çevreleyen yumuşak dokular yedi bölgeye ayrılarak soyulur; bu bölgeler hem lenf nodlarını içeren alanlar hem de pT3 evrelemesinde kullanılan peripankreatik yumuşak dokuların örneklerini oluşturur.

Tümörün primer odağı ve yayılımını değerlendirmek için pankreas başının boyuna ikiye ayrılması yöntemi önerilir; bu yöntem, aksiyel (transvers) kesitlere göre tümörün ampulla, pankreas veya distal koledok kaynaklı olup olmadığını daha net gösterir. Ayrıca, ampulladaki yüzey bulgularının kaydedilmesi ve duodenal serozaya dik kesitlerin alınması, ampuller karsinomların doğru sınıflandırılması açısından kritiktir (35).

Whipple materyallerinde makroskobik inceleme süreci, son yıllarda örnekleme standardizasyonu ve terminolojik tutarlılık konularında önemli tartışmaların odağında yer almaktadır. Olca Bastürk ve Jiaqi Shi (2019), farklı merkezlerde "unsinat cerrahi sınır, SMA cerrahi sınır, posterior cerrahi sınır, retroperitoneal cerrahi sınır" gibi terimlerin değişken kullanımlarının raporlamada karışıklığa yol açtığını vurgulamıştır. Ayrıca, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) 8. baskı ile birlikte tümör evrelemesinin yalnızca tümör boyutuna dayandırılması (T evresi) ve lenf nodu evrelemesinin N1: 1–3, N2: ≥4 pozitif lenf nodu olarak alt sınıflara ayrılması, makroskobik örneklemede lenf nodu sayısının artırılmasını daha da önemli hâle getirmiştir. Bu amaçla, özellikle boyuna kesit yönteminin intraduktal lezyonların belirlenmesinde ve lenf nodu veriminin artırılmasında daha avantajlı olduğu, buna karşın aksiyel kesitlerin R1 saptama oranını artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca yeni evreleme kılavuzları, tümörden 1 mm mesafedeki marjinlerin de pozitif (R1) olarak kabul edilmesini önermektedir. (36). Neoadjuvan tedavi uygulanmış PDAK pankreatektomi materyallerinin örneklemesi, tümör yanıtının doğru değerlendirilmesi açısından özel dikkat gerektirir. Bu olgularda hem boyuna kesit hem de aksiyel kesit yöntemleri kullanılabilir; tümörün en geniş boyutu ardışık haritalama kesitleri alınarak histolojik olarak doğrulanması önerilir. Tedaviye yanıtın tam olarak değerlendirilebilmesi için pankreas, peripankreatik yumuşak doku, ampulla vater, koledok ve duodenumun tamamının mikroskobik incelemeye dahil edilmesi gerekir. Tümör boyutu, canlı tümör hücrelerinin bulunduğu en geniş alan üzerinden, aradaki stromal ve benign dokular dâhil edilerek ölçülmelidir.

Küçük tümörler (≤2 cm) tamamen, büyük tümörler (>2 cm) ise her 1 cm'lik alandan en az iki temsili kesit alınacak şekilde örneklenmelidir. Ayrıca, 12 veya daha fazla lenf nodunun incelenmesi doğru evreleme için gereklidir. Venöz rezeksiyon yapılan olgularda, tüm SMV/PV segmentinin tamamının örneklenmesi ve tümör invazyon derinliğinin belgelenmesi önerilir (37).

2.2.6. Mikroskobik Özellikler

PDAK mikroskobik olarak gelişigüzel dağılan gland ve duktusların etraflarında bulunan desmoplastik stroma ile karakterizedir. Tümör hücreleri farklılaşma derecesine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere üçe ayrılır. Kötü diferansiye tümör hücreleri belirgin nükleer pleomorfizm, azalmış glandüler farklılaşma, solid büyüme alanları ve artmış mitotik aktivite belirgindir. İyi diferansiye tümörlerde tanı biyopsi örneklerinde zor olabilir. Düşük büyütme glandlar iyi şekillenmiş, geniş lümenli, bir veya birkaç katmanlı silindirik ve küboidal epitelden oluşabilir. Ancak glandların şekil ve dağılımındaki düzensizlik, desmoplastik stroma ve büyük büyütmede görülen nükleer pleomorfizm, polarite kaybı, belirgin nükleoller ve artmış mitotik aktive dikkat çekicidir. Perinöral invazyon vakaların yaklaşık %90'ında görülür ve kronik pankreatitte görülen adacık hücrelerinin sinirler etrafında uzanabileceği bulgusu ile karıştırılmamalıdır. Vasküler invazyon vakaların yaklaşık yarısında görülür. Arada asinüs olmaksızın yağ dokusu içinde çıplak duktusların yer alması malignite lehine bulgudur (38).

Tümörler çoğunlukla iyi ya da orta derecede diferansiye olup, büyük duktus benzeri yapılardan mikropapiller ve kribriform yapılara kadar değişen mimariler gösterebilir. Özellikle kribriform ve mikropapiller alanlar, agresif biyolojik davranışla ilişkilendirilmiştir. Bazı olgularda glandüler yapılar içinde lümene dökülmüş hücre artıkları ve nötrofilik infiltrasyon dikkat çeker. Tümör hücreleri genellikle mukus üretir ve bu müsin, Alcian blue ve PAS boyalarıyla pozitif boyanır (20).

2.2.7. Pankreas Duktal Adenokarsinomu Histolojik Subtipleri

Adenoskuamöz karsinom, pankreasın nadir görülen malignitelerinden olup tüm ekzokrin pankreas kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Tümör hem glandüler hem de skuamöz farklılaşma gösterir; skuamöz komponentin tümörün en az %30'unu oluşturması gerekir. Mikroskobik olarak adenokarsinom alanlarında glandüler yapılar ve müsin üretimi izlenirken, skuamöz alanlar yoğun eozinofilik sitoplazmalı, belirgin hücre sınırları ve intersellüler köprüler içeren poligonal hücrelerden oluşur. İmmünohistokimyasal olarak p63, p40 ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler pozitif, p16 ve SMAD4 kaybı ile güçlü nükleer p53 pozitifliği tipiktir. KRAS, TP53 ve UPF1 mutasyonları sık görülür. Adenoskuamöz karsinomlar genellikle bazal-benzeri moleküler alt tipe dahil olup, klasik duktal adenokarsinomlara kıyasla daha kötü prognoz gösterir; medyan sağkalım süresi yaklaşık 9 aydır (20).

Kolloid karsinom, pankreatik adenokarsinomların nadir bir varyantı olup, neoplastik epitelin %80'den fazlasının ekstrasellüler müsin gölcükleri içinde yer almasıyla karakterizedir. Genellikle iyi sınırlı, büyük kitleler şeklinde görülür ve çoğu intestinal tip İPMN ile ilişkilidir. Histolojik olarak tümör hücreleri müsin içinde serbest veya stromaya bağlı şeritler, kümeler ya da glandlar hâlinde izlenir; bazı hücreler taşlı yüzük morfolojisi gösterebilir. İmmünohistokimyasal olarak CDX2 ve MUC2 pozitifliği, klasik duktal adenokarsinomlardan ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca, stromal müsin gölcükleri içinde yüzen neoplastik hücrelerin varlığı ve perinöral invazyon, basit müsin sızıntısından ayırt ettirici özelliklerdir. Kolloid karsinomlar, klasik duktal adenokarsinomlara kıyasla belirgin şekilde daha iyi prognoza sahiptir ve beş yıllık sağkalım oranı %55'in üzerindedir (20).

Hepatoid karsinom, pankreasın çok nadir bir malign epitelyal tümörüdür ve tümörün en az %50'sinde hepatoselüler farklılaşma göstermesiyle tanımlanır. Histolojik olarak bol eozinofilik sitoplazmalı büyük poligonal hücrelerden oluşur; bazı olgularda duktal adenokarsinom komponenti eşlik edebilir ve kimi olgular asiner hücreli karsinomla ilişkili olabilir. AFP, HepPar-1, poliklonal CEA ve CD10 ekspresyonu görülebilse de özgüllükleri sınırlıdır; hepatoselüler farklılaşmayı doğrulamada albumin için FISH ve arjinaz için immünohistokimya daha güvenilirdir.

Tanı konmadan önce gizli bir hepatoselüler karsinomun pankreas metastazı olasılığı dışlanmalıdır; prognoz verileri sınırlıdır (20).

Medüller karsinom, pankreasın oldukça nadir görülen bir duktal adenokarsinom varyantıdır. Mikroskopik olarak sınırlı bez yapısı, sinsityal büyüme paterni ve çevre dokuyu infiltre etmek yerine itici büyümesi özelliği ile tanınır. Tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleuslu ve solid tabakalar hâlindedir. Stromada ve tümör dokusu içinde yoğun lenfosit infiltrasyonu tipiktir. İmmünohistokimyasal olarak medüller karsinomlar sitokeratin pozitifliği gösterir ve sıklıkla DNA onarımında görevli MMR proteinlerinden bir veya birkaçının kaybını taşır. Bazı olgular Lynch sendromu ile ilişkilidir. Kötü diferansiye morfolojiye rağmen, bu tümörler klasik duktal adenokarsinomlara göre daha iyi prognoz gösterebilir ve mikrosatellit instabilitesi nedeniyle immünoterapiye yanıt verebilir.

İnvaziv mikropapiller karsinom, neoplazmın %50'sinden fazlasını stromal boşluklar içinde asılı duran küçük hücre kümelerinin oluşturduğu nadir bir adenokarsinom alt tipidir. Bu mikropapiller büyüme paterni, ilk olarak meme ve daha sonra üriner sistem tümörlerinde tanımlanmış olup, pankreasta genellikle fokal olarak görülür; ancak bazı olgularda baskın patern haline gelerek "invaziv mikropapiller karsinom" tanısı alabilir. Histolojik olarak, bu tümörlerde hücreler glandüler yapı oluşturmadan küçük, yuvarlak hücre adacıkları biçiminde dizilir ve bu adacıkların çevresinde belirgin stromal boşluk görünümü bulunur. Ayrıca sıklıkla intraepitelyal nötrofil infiltrasyonu izlenir. Klinik olarak yüksek agresivite gösterir, lenfatik yayılım eğilimleri fazladır ve genellikle klasik duktal adenokarsinomlardan daha kötü prognoza sahiptir (20). İnvaziv mikropapiller karsinomda hücreler ters polarite gösterir; yani apikal yüzeyleri stromaya dönüktür ve bu durum "inside-out" patern olarak adlandırılır. Bu özellik, mikropapiller karsinomu ayırt etmede önemli bir histolojik bulgudur. Ayrıca bu tümörlerde normal papiller yapılarda görülen fibrovasküler korlar bulunmaz. Sitolojik olarak, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, belirgin nükleer atipi ve müsinöz zemin içinde eksantrik nükleuslu hücreler dikkat çeker. Bu bulgular, tümörün agresif davranışını destekleyen tamamlayıcı mikroskobik özelliklerdir (39).

Pankreasın taşlı yüzük hücreli karsinomu oldukça nadir görülür ve histolojik olarak bireysel ya da küçük kordonlar veya tabakalar halinde dağılmış, birbirine gevşek bağlarla tutunan hücrelerle karakterizedir. Tümörün en az %80'ini bu zayıf kohezyonlu hücreler oluşturur. Bu hücreler genellikle sitoplazmada biriken mukus vakuolleri nedeniyle çekirdekleri perifere itilmiş şekilde taşlı yüzük görünümü sergiler. Çoğu olguda değişen miktarda ekstrasellüler mukus da bulunur. Bu morfolojik özelliklere sahip bir tümör pankreasta saptandığında, öncelikle mide veya meme gibi başka bir odaktan metastaz olasılığı dışlanmalıdır; primer pankreatik taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı ancak bu olasılıklar ekarte edildikten sonra konabilir (20).

Diferansiye olmamış karsinom, belirgin bir hücresel farklılaşma yönü göstermeyen malign epitelyal neoplazmlar grubunu oluşturur. Bu tümörler genellikle belirgin bez yapıları oluşturmaksızın yaygın, tabaka benzeri bir büyüme paterni sergiler. Duktal adenokarsinomlardan farklı olarak hücreler arası kohezyon zayıftır, hücre yoğunluğu artmıştır ve stromal destek oldukça azdır. İmmünohistokimyasal olarak çoğu olguda vimentin ve keratin pozitifliği görülürken, E-kaderin ekspresyonu genellikle kaybolmuştur. Bu alt tip son derece agresif seyirli olup ortalama sağkalım süresi yaklaşık beş aydır. Anaplastik diferansiye olmamış karsinom, sarkomatoid diferansiye olmamış karsinom ve karsinosarkom olmak üzere üç farklı morfolojik alt tipi bulunur (20).

Anaplastik diferansiye olmamış karsinomlar, belirgin nükleer pleomorfizm gösteren mononükleer hücreler ile eozinofilik sitoplazmalı dev hücrelerin karışımından oluşur. Tümörün en az %80'i bez yapısı göstermeyen, kompakt hücre tabakalarından meydana gelmelidir. Hücreler arası bağlantılar zayıftır ve tümör dokusu genellikle belirgin nötrofilik inflamatuvar infiltrasyon içerir. Bazı olgularda nötrofillerin neoplastik hücrelerin sitoplazmasına girdiği emperipolesis izlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak genellikle keratin pozitifliği mevcuttur. Bu varyant son derece agresif seyir gösterir (20).

Sarkomatoid diferansiye olmamış karsinomlar, iğsi hücre morfolojisine sahip hücrelerden oluşur ve bazen tümör dokusu içinde kemik veya kıkırdak gibi heterolog

farklılaşma alanları içerebilir. Neoplazinin en az %80'inde iğsi hücre yapısı görülmelidir; bazı olgularda bu yapı heterolog farklılaşma gösterebilir. Pankreasta çok nadir olarak rabdoid hücre içeren sarkomatoid diferansiye olmamış karsinom olguları da tanımlanmıştır. Bu tümörler, gevşek bağ dokusu içinde yerleşmiş, kohezyonu az, yaygın şekilde dağılan rabdoid hücrelerden oluşur. Bazı vakalarda pleomorfik dev hücreler, iğsi hücre alanları veya tübüler yapılar birlikte bulunabilir. İmmünohistokimyasal olarak, SWI/SNF kromatin yeniden düzenleme kompleksinin çekirdek alt birimi olan SMARC1 (INI1) geninin nükleer ekspresyon kaybı karakteristiktir. Ancak bu kayıp, daha klasik morfolojik özelliklere sahip karsinomlarda da görülebilir (20).

Karsinosarkomlar, hem epitelyal hem de mezenkimal özellikler gösteren bifazik tümörlerdir. Tümör dokusu, belirgin epitel morfolojisine sahip bir karsinom komponenti ile sarkomatoid veya heterolog farklılaşma içeren alanlardan oluşur. Her iki komponentin de tümörün yaklaşık %30'unu oluşturması, karsinosarkom tanısı koymak için gereklidir. İmmünohistokimyasal olarak her komponent, kendi saf formundaki tümörle benzer belirteç profili gösterir. Bu tümör tipi oldukça nadir olup genellikle agresif seyirli ve kötü prognozludur (20).

Osteoklast benzeri dev hücreler içeren diferansiye olmamış karsinomlar, genellikle 60 yaş civarında ortaya çıkan nadir tümörlerdir ve en sık pankreasta görülür. Bu tümör, üç farklı hücre tipinden oluşur: osteoklast benzeri çok çekirdekli dev hücreler, mononükleer histiyositik hücreler ve neoplastik mononükleer hücreler. Çok çekirdekli hücreler epitelyal özellik göstermez, histiyositik belirteçler için pozitiftir ve genellikle hemoraji veya nekroz alanlarının çevresinde yerleşir. Bu hücrelerin tümör tarafından çekildiği düşünülmektedir. Neoplastik hücreler iğsi veya epiteloid morfolojiye sahip olabilir, pleomorfik görünüm gösterebilir ve bazen osteoklast benzeri dev hücrelerin sitoplazması içinde bulunabilir. Bu hücreler keratin pozitifliği gösterebilir ancak bu her zaman görülmez. Yüksek proliferasyon indeksi (Ki-67) ve sık görülen KRAS ile TP53 mutasyonları, bu tümörün duktal adenokarsinomlarla ilişkisini destekler. Klinik davranışı değişkendir. Neoplastik hücre komponentinin baskınlığına göre yapılan derecelendirmenin prognostik değer taşıyabileceği bildirilmektedir.

2.2.8. Pankreas Duktal Adenokarsinomu İmmünohistokimyasal Özellikleri

PDAK'ta immünohistokimya tanıya destek sağlar ancak PDAK'ı ekstrapankreatik müsin üreten adenokarsinomlardan kesin olarak ayıran özgün bir belirteç yoktur. Tümör hücreleri genellikle CK7, CK8, CK18 ve CK19 ile pozitiflik gösterir. Ayrıca CEA, CA19-9, CA125, B72.3, DUPAN-2, EMA (MUC1) ve MUC5AC çoğunlukla pozitiftir; MUC2 genellikle negatiftir. PDAK'lar çoğu durumda vimentin, nöroendokrin belirteçler (sinaptofizin, kromogranin A) ve asiner belirteçler (tripsin, BCL10) için negatiftir. Moleküler yolağa ilişkin olarak SMAD4 (DPC4) ekspresyonu olguların yaklaşık %55'inde, p16 (CDKN2A) ekspresyonu %75'inde kayıptır. Olguların yaklaşık %75-80'inde p53 boyanması ya diffüz aşırı ekspresyon ya da tamamen negatiftir. Ayrıca PDAK'ta EGF ve ERBB2, TGF-alfa ve TGF-beta, PDGFA ve PDGFB, VEGF, claudin-4, claudin-18, S100A4, S100A6, S100P, ANXA8 ve ADAM9 gibi çeşitli proteinlerin aşırı ekspresyonu bildirilmiştir (20).

PDAK'ta MUC1 ve MUC5AC dışında MUC3, MUC4 ve daha az sıklıkla MUC6 da pozitif olabilir. MUC2 genellikle negatiftir ancak müsinöz ampuller ve kolorektal adenokarsinomlarda pozitif olabileceği için ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Keratin profiline ek olarak CK17, CK5/6 ve nadiren CK20 ekspresyonu görülebilir; özellikle CK20 ampuller tümörlerde daha sık olduğundan bu farklılık tanısal açıdan yardımcı olabilir. PDAK hücreleri mezotelin, TAG72 ve CA125 gibi çeşitli membran glikoproteinlerini de gösterebilir; ancak kronik pankreatitte duktus epitelinin bu markerlara pozitiflik verebilmesi ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Ayrıca bazı olgularda nöral adezyon molekülü N-CAM (CD56) ekspresyonu da bildirilmektedir (38).

2.3. Pankreatik Duktal Adenokarsinomlarda Derecelendirme

PDAK histolojik derecelendirilmesi, tümörün glandüler diferansiyasyon derecesine dayanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan yöntem; tümörün %95'inden fazlasının belirgin gland yapıları oluşturduğu olgular iyi diferansiye (Grade 1), %50–95 arası gland içerenler orta derecede diferansiye (Grade 2) ve %50'den az gland oluşturanlar kötü diferansiye (Grade 3) olarak sınıflandırılır. Bu sistem asiner hücreli karsinom, seröz kistik neoplaziler, solid psödopapiller neoplaziler ve nöroendokrin

karsinomlar için uygulanmaz; taşlı yüzük hücreli karsinomlar ise olarak Grade 3 kabul edilir. PDAK'ta yüksek histolojik grade kötü prognoz ile ilişkilidir. Klöppel tarafından önerilen alternatif derecelendirme sistemi glandüler diferansiyasyonun yanı sıra müsin üretimi, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizmi de dikkate alır; ancak mevcut veriler bu yöntemin glandüler diferansiyasyona dayalı sistemden daha üstün bir prognostik değer sağlamadığını göstermektedir. Tümörün infiltrasyon paternine göre yapılan diğer sınıflandırmalar da önerilmiş olsa da yaygın kabul görmemiştir (40).

2.4. Pankreatik Duktal Adenokarsinomlarda Evreleme

PDAK'ın patolojik evrelemesi, AJCC'nin 8. baskı TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. Patolog tarafından raporlanan pT, pN ve gerektiğinde pM kategorileri, rezeksiyon materyalinde mevcut histopatolojik bulgular temel alınarak belirlenir.

T kategorisi tümörün yalnızca invaziv komponentinin boyutuna göre belirlenir. Primer tümör saptanmayan olgular pT0, karsinoma in situ veya yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlarla sınırlı olgular pTis olarak sınıflandırılır. pT1 tümörler 2 cm ve altındaki lezyonlardan oluşur ve üç alt gruba ayrılır: pT1a (≤0,5 cm), pT1b (0,5–1 cm) ve pT1c (1–2 cm). Tümör çapı 2–4 cm arasında olan olgular pT2, 4 cm'yi aşanlar pT3 olarak tanımlanır. Majör arter invazyonu (süperior mezenterik arter, çölyak aks veya ortak hepatik arter) varlığında tümör boyutundan bağımsız olarak pT4 kategorisi kullanılır.

N kategorisi bölgesel lenf nodu metastazına göre belirlenir. Bölgesel lenf nodlarında metastaz saptanmayan olgular pN0, bir ila üç pozitif düğüm içeren olgular pN1 ve dört veya daha fazla metastatik lenf nodu içeren olgular pN2 olarak tanımlanır. Nodların gönderilmediği veya değerlendirilemediği durumlarda pN kategorisi belirlenemez.

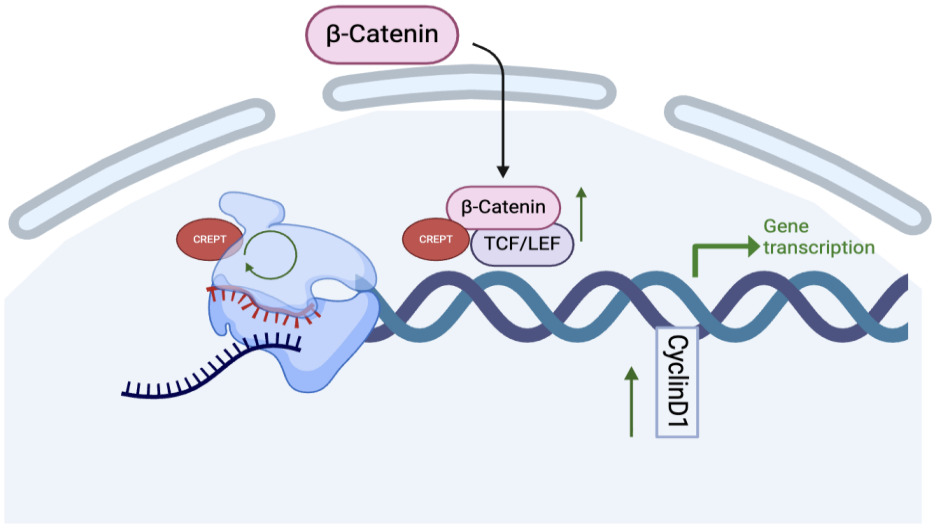
M kategorisi yalnızca patolojik olarak doğrulanmış uzak metastaz varlığında pM1 olarak kaydedilir; cerrahi materyalin içeriği nedeniyle çoğu rezektabl olguda pM değerlendirmesi yapılamaz ve "pM uygulanamaz" ifadesi kullanılır.

Bu pTNM sınıflaması, tümör boyutu, nodal tutulum ve uzak metastazın varlığını temel alarak pankreatik duktal adenokarsinomun prognostik değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında önemli bir rol oynar (40).

2.5. PDAK'da CREPT Ekspresyonu ve İmmünohistokimyasal Bulgular

CREPT geni kromozom 20 üzerinde lokalizedir ve 326 aminoasitlik bir proteini kodlar. RPRD ailesinin bir üyesi olan bu protein, RNA polimeraz II'nin C-terminal alanındaki (CTA) fosforilasyon bölgelerine bağlanarak transkripsiyonel düzenlemede önemli bir rol üstlenir. RNA Pol II'nin karboksi-terminal bölgesindeki Tyr1, Ser2, Thr4, Ser5 ve Ser7 kalıntılarındaki farklı fosforilasyon paternleri çeşitli transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını ve mRNA'nın posttranskripsiyonel modifikasyonunu belirlerken, CREPT'in bu süreci yönlendirdiği bildirilmektedir (6).

CREPT diğer adıyla RPRD1B veya C20ORF77, hücre döngüsüyle ilişkili genlerin ekspresyonunu artırarak tümör gelişimini destekleyen yeni tanımlanmış bir onkojen olarak kabul edilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar, CREPT'in çeşitli tümörlerde yüksek düzeyde ekspresyon gösterdiğini ve özellikle Cyclin D1'in transkripsiyonunu kromatin döngüsü oluşumunu güçlendirerek artırdığını ortaya koymuştur (Şekil 1) (41).



Şekil 1. CREPT çalışma mekanizması ve illüstrasyonu

CREPT (RPRD1B), literatürde p15RS olarak da adlandırılan, hücre döngüsünün G1/S geçişi ve transkripsiyonel düzenlenme ile ilişkili bir proteindir. p15RS adıyla yapılan ilk çalışmalarda hücre proliferasyonu, göçü ve invazyonunu baskılayıcı bir düzenleyici rol tanımlanmışken; CREPT adıyla yayımlanan daha sonraki çalışmalarda çeşitli tümörlerde belirgin artmış ekspresyon gösterdiği ve hücre proliferasyonunu desteklediği bildirilmiştir (41,42)

CREPT'in tümör proliferasyonunu yalnızca Cyclin D1 üzerinden değil, aynı zamanda CDK2, CDK4, CDK6 ve Cyclin-E gibi G1/S geçişinin temel düzenleyicilerinin transkripsiyonunu artırarak hızlandırdığı; ayrıca RNA polimeraz II ve p300 ile etkileşerek hem hücre döngüsü genlerinin ekspresyonunu hem de Wnt/β-katenin sinyal yolunun aktivasyonunu güçlendirdiği bildirilmektedir (43).

Klinik çalışmalar, CREPT ekspresyonunun endometriyal kanser, mide kanseri ve retroperitoneal leiomyosarkom gibi çeşitli tümörlerde arttığını ve tümör evresi ile invaziv davranışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, CREPT'in PDAK'taki rolü yeterince aydınlatılamamış olup, bu durum CREPT'in PDAK biyolojisindeki öneminin araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır (6).

Mevcut veriler, CREPT'in hücre döngüsü regülasyonu ve transkripsiyonel kontrol üzerindeki belirgin etkileri nedeniyle çeşitli solid tümörlerde onkojenik bir rol oynadığını ve artmış ekspresyonunun olumsuz prognostik parametrelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak pankreatik duktal adenokarsinomda CREPT ekspresyonuna ilişkin veriler sınırlıdır ve bu tümördeki immünohistokimyasal dağılım paterninin, histopatolojik özellikler ve klinik değişkenlerle ilişkisinin ayrıntılı olarak ortaya konması gerekmektedir. Bu çalışma, PDAK olgularında CREPT ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesini ve ekspresyon düzeyleri ile tümörün morfolojik ve klinik özellikleri arasındaki olası ilişkilerin araştırılmasını amaçlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 21.09.2024 tarihli, 6 sayılı toplantıda alınan 29 numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Projemiz Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

3.2. Olgu Seçimi

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde, 01.01.2018 ile 31.12.2023 tarihleri arasında raporlanan pankreas rezeksiyon materyallerine (Whipple operasyonu, distal pankreatektomi ve total pankreatektomi) ait patoloji raporları, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı.

Bu tarama sonucunda pankreas rezeksiyon materyalleri arasından primer PDAK dışındaki tanılar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri; nöroendokrin tümör, solid psödopapiller tümör, periampüller bölge veya duodenum yerleşimli adenokarsinomlar ve primer olmayan (metastatik) tümörler olarak belirlendi. Bu kriterler doğrultusunda primer PDAK tanısı bulunan toplam 53 olgu saptandı. Nihai değerlendirmede immünohistokimyasal inceleme için uygun parafin blokları bulunan 53 olgunun blokları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 53 olguya ait yaş, cinsiyet, operasyon türü, tümör yerleşim yeri ve sağkalım bilgileri hastanemiz hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edildi.

3.3. Histopatolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 53 PDAK olgusuna ait H&E boyalı lamlar ve parafin bloklar arşivden temin edildi; olgulara ait tüm preparatlar, klinik bilgiler ve önceki patoloji raporları eşliğinde ışık mikroskobunda yeniden değerlendirildi ve bulgular güncel raporlama sistemine uygun olarak revize edildi..

Her olgu için; cinsiyet, yaş, operasyon türü (Whipple operasyonu / distal pankreatektomi), tümör lokalizasyonu (pankreas başı, korpus, kuyruk), makroskopik tümör çapı, histolojik derece (iyi / orta / kötü diferansiye), perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı ile patolojik evre (pT, pN, pTNM) kaydedildi.

Genel sağkalım süresi, operasyon tarihi ile exitus olan hastalarda ölüm tarihi, yaşayan hastalarda ise son klinik kontrol/izlem tarihi arasındaki süre esas alınarak gün cinsinden hesaplandı ve kaydedildi.

Histomorfolojik değerlendirme rutin laboratuvar koşullarında ışık mikroskopu altında gerçekleştirildi. Tümör boyutu için, mikroskopik olarak tümör alanı doğrulandıktan sonra makroskopik raporda bildirilen maksimum tümör çapı, olguları 8. baskı American Joint Committee on Cancer (AJCC) pankreas karsinomu evreleme sistemine göre uygun T kategorisine yerleştirmek amacıyla kullanıldı. Patolojik TNM evrelemesi (pT, pN, pM) aynı sınıflama sistemi esas alınarak yeniden düzenlendi.

3.4. İmmünohistokimyasal İnceleme

3.4.1. Kesitlerin Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait seçilmiş parafin bloklardan, Leica RM2145 model mikrotom cihazı kullanılarak 4–5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler polilizin ile kaplanmış lamlara yerleştirildikten sonra, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon işlemine tabi tutuldu. Öncelikle lamlara alınmış kesitlere deparafinizasyon ve dehidratasyon işlemleri uygulandı. Daha sonra, dokulardaki peroksidaz enzim aktivitesini baskılamak amacıyla kesitler %3'lük H_2O_2 içinde inkübe edildi. Ardından kesitler, %1'lik antijen geri kazanım solüsyonunda (Tris-EDTA tamponu, pH 6,1, 100X) kaynatıldı. Kesitlere protein blokaj uygulandı ve ardından primer antikor uygulandı. Primer boyama aşamasında, RPRD1B (CREPT) monoklonal antikoru (Elabscience, Houston, ABD; klon: 13B3; katalog no: AN200141P), laboratuvar manuel immünohistokimyasal protokolüne uygun olarak uygun dilüsyon tamponu içinde 1:50 oranında dilüe edilerek, kesitlerin tamamını örtecek şekilde uygulandı ve nemli ortamda inkübe edildi. Daha sonra kesitlere

kompleman ve HRP konjugatı uygulandı ve inkübe edildi. Dokularda kromojen olarak 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) kullanıldı. Boyanmış kesitler Mayer hematoksilen ile boyandı ve yıkandı, ardından kesitler kapatıldı. Boyanmış kesitler ışık mikroskobu altında görüntülendi. Her boyama serisinde, yöntemin yeterliliği ve boyamanın uygunluğu, aynı kesitte yer alan non-neoplastik doku alanlarındaki iç kontrol boyanma paternleri üzerinden değerlendirildi. Tümör dışı pankreatik parankim ve eşlik eden dokularda gözlenen beklenen immünohistokimyasal boyanma, ilgili kesit için iç pozitif kontrol olarak kabul edildi.

3.4.2 CREPT Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal sonuçlar ışık mikroskobu altında görsel olarak incelendi ve iki patolog tarafından yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirmede yalnızca tümör hücrelerinde izlenen nükleer CREPT boyanması dikkate alındı; sitoplazmik boyanma ve stromal hücrelerdeki boyanma spesifik olmayan kabul edilerek skorlama dışında bırakıldı. Her olgu için pozitif boyanma gösteren tümör hücresi oranı değerlendirildi ve Tablo 2'de belirtildiği üzere; boyanma izlenmeyen olgular 0 puan, tümör hücrelerinin %1–10'unun pozitif olduğu olgular 1 puan, %11–50 aralığında pozitiflik saptanan olgular 2 puan, %51–80 aralığında pozitiflik gösteren olgular 3 puan ve %81–100 oranında pozitifliği olan olgular 4 puan olarak skorlandı. Boyanma şiddeti negatif (0), zayıf (1), orta (2) ve güçlü (3) olacak şekilde derecelendirildi. İmmünreaktivite skoru (IRS), pozitif boyanma oranı ve boyanma şiddeti skorlarının çarpımı ile hesaplandı ve 0–12 arasında değişen toplam IRS elde edildi. Bu yarı kantitatif değerlendirme yaklaşımı, CREPT'in farklı tümörlerde değerlendirildiği çalışmalarda kullanılan IRS sistemine uygun olarak uygulandı (10).

Tablo 2. CREPT boyanma oranına göre skorlama sistemi

Boyanma Oranı (Tümör Pozitif Hücre Yüzdesi)	Skor
%0	0
%1-10	1
%11-50	2
%51-80	3
%81-100	4

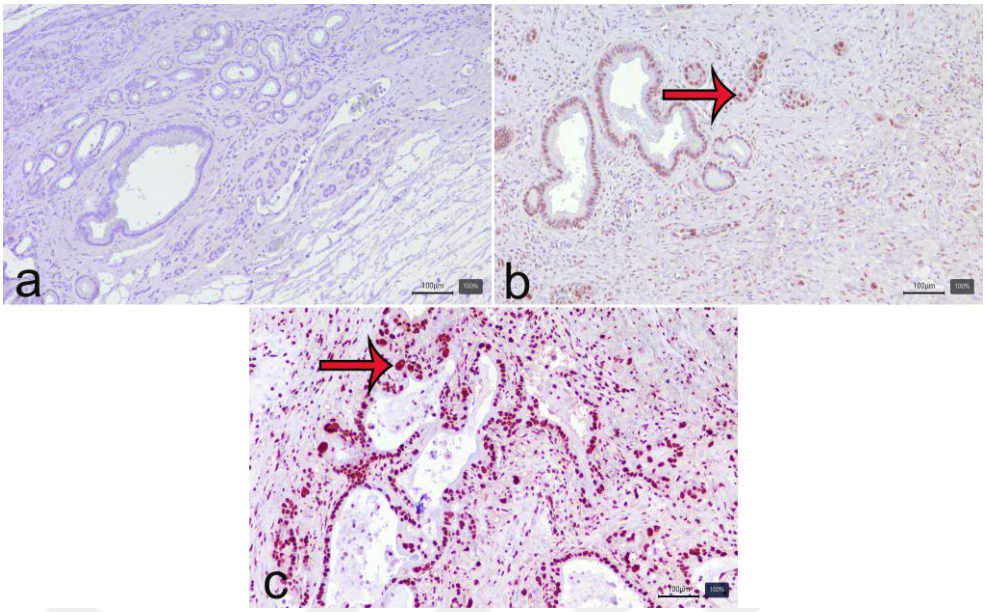
Nükleer boyanma yoğunluğu Tablo 3'de belirtildiği üzere tümör hücrelerinde izlenen nükleer sinyalin şiddeti temel alınarak derecelendirildi. Boyanmanın izlenmediği alanlar 0, zayıf düzeyde nükleer boyanma gösteren alanlar 1+, orta derecede boyanma gösteren alanlar 2+ ve belirgin yoğunlukta nükleer pozitiflik saptanan alanlar 3+ olarak skorlandı.

Tablo 3. CREPT nükleer boyanma yoğunluğu skorlama sistemi

Nükleer Boyanma Yoğunluğu	Skor
Boyanma yok	0
Zayıf nükleer boyanma	1+
Orta kuvvette nükleer boyanma	2+
Güçlü nükleer boyanma	3+

Pozitif hücre oranı ve nükleer boyanma yoğunluğu ayrı ayrı skorlandıktan sonra bu iki parametrenin çarpımı ile her olgu için İRS hesaplandı. İRS'nin 0–12 arasında değişen bu bileşik puan yapısı, CREPT ekspresyonunun dokudaki dağılımını ve boyanma şiddetini eş zamanlı olarak temsil etmekte ve immünohistokimyasal ekspresyonun yarı kantitatif biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal skorlama sisteminin görsel olarak daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla, pankreatik duktal adenokarsinom tanısı alan farklı olgulardan seçilmiş örneklerde CREPT ekspresyonunun bulunmadığı (negatif), orta derecede pozitif ve güçlü pozitif nükleer boyanma paternlerini gösteren temsili görüntüler Şekil 1'de sunulmuştur. Bu örnekler, immünreaktivite skorunun hem boyanma oranını hem de nükleer boyanma yoğunluğunu dikkate alarak 0 ile 12 arasında değişen bir puanlama sistemi ile değerlendirildiğini göstermektedir.



Şekil 2. Pankreatik duktal adenokarsinom tanısı alan farklı olgularda CREPT immünohistokimyasal boyamasında negatif, orta ve güçlü nükleer ekspresyon örnekleri, x100

a. Tümör hücrelerinde nükleer CREPT ekspresyonunun izlenmediği negatif boyama

b. Orta derecede nükleer pozitiflik gösteren CREPT boyaması

c. Belirgin yoğunlukta güçlü nükleer pozitiflik gösteren CREPT ekspresyonu

Her olgu için İRS, pozitif tümör hücresi oranına verilen skor ile nükleer boyanma yoğunluğu skorunun çarpılması ile hesaplandı. Böylece her vaka için 0 ile 12 arasında değişen sayısal bir CREPT skoru elde edildi. Değerlendirme, patoloji alanında deneyimli iki gözlemci tarafından birbirinden bağımsız olarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde CREPT İRS değerleri sürekli değişken olarak ele alındı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan, minimum–maksimum değerler; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. CREPT immünohistokimyasal immünreaktivite skoru (İRS) 0–12 arasında sürekli bir değişken olarak değerlendirildi. İRS ile yaş, tümör boyutu ve metastatik lenf nodu sayısı gibi sürekli/kantitatif değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. CREPT İRS değerlerinin iki kategorik grup (lenfovasküler invazyon var/yok, perinöral invazyon var/yok, yaşam durumu: sağ/ölü

vb.) arasındaki dağılımı Mann–Whitney U testi ile karşılaştırıldı. CREPT İRS'nin birden fazla kategorik gruba göre (tümör yerleşimi, histolojik derece, patolojik evre ve birleştirilmiş evre grupları) dağılımı Kruskal–Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmamıza, pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK) ve PDAK spektrumu içerisinde değerlendirilen varyant tiplerde tümör tanısı almış toplam 53 olgu dahil edildi. Olguların tamamı, pankreas malignitesi ön tanısı ile cerrahi rezeksiyon uygulanmış hastalara ait pankreatektomi materyallerinden seçildi ve daha önce Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilen dışlama kriterlerine uyan olgular çalışma kapsamına alındı.

Bu olgulara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet) ile klinikopatolojik özellikler (tümör lokalizasyonu, tümör çapı, histolojik alt tip, histolojik derece, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu durumu ve patolojik evre) retrospektif olarak arşiv kayıtlarından ve patoloji raporlarından elde edildi. Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı ve bulgular, metin içinde özetlenmekle birlikte ayrıntılı olarak ilgili tabloda sunuldu.

Çalışmaya alınan olguların büyük çoğunluğunun klasik tip pankreatik duktal adenokarsinom morfolojisinde olduğu, daha az sayıda olguda ise kolloid karsinom ve İPMN ile ilişkili invaziv karsinom özelliklerinin izlendiği saptandı. Buna göre 50 olgunun klasik PDAK, 2 olgunun kolloid karsinom ve 1 olgunun İPMN ile ilişkili invaziv karsinom tanısı aldığı görüldü ve bu üç grup, analizlerde PDAK spektrumu başlığı altında birlikte değerlendirildi.

Hastaların yaş dağılımı, ortalama, standart sapma ve minimum–maksimum değerleri ile birlikte hesaplandı; ayrıca cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, histolojik derece, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, metastatik lenf nodu durumu ve patolojik evreye ait frekans ve yüzde değerleri çıkarıldı. Bu demografik ve klinikopatolojik veriler Tablo 4'de toplu olarak gösterildi.

Tablo 4. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Verileri	
Özellik	Sıklık, n (%)
Cerrahi Operasyon Tipi	53
Whipple	38 (%71,7)
Distal Pankreatektomi	7 (%13,2)
Total Pankreatektomi	8 (%15,1)
Tümör Lokalizasyonu	
Baş	39 (%73,6)
Gövde	11(%20,8)
Kuyruk	3 (%5,7)
Tümör En Büyük Boyut ortalama±SS (min-maks)	4,3±2,2 (1-10)
≤ 2 cm (pT1)	4
2<n≤ 4 (pT2)	29
> 4cm (pT3)	20
Tümör Histolojik Derecesi	
G1	6 (%11,3)
G2	32 (%60,4)
G3	15 (%28,3)
Lenfovasküler İnvazyon	
Var	47
Yok	6
Perinöral İnvazyon	
Var	49
Yok	4

Metastatik Lenf Nodu Sayısı 0 (pN0) 1-3 (pN1) > 4 (pN2)	 17 22 14
Cinsiyet Kadın Erkek	 27 (%50,9) 26 (%49,1)
Tanı Yaşı, ortalama±SS (min-maks)	65±10 (40-86)
Patolojik Evreleme (AJCC) 1A 1B 2A 2B 3	 2 (%3,8) 10 (%18,9) 5 (%9,4) 21 (%39,6) 15 (%28,3)
Sağ Kalım Ölü Sağ	 40 13

Çalışmaya dahil edilen toplam 53 hastanın 38'ine (%71,7) pankreatikoduodenektomi (Whipple), 7'sine (%13,2) distal pankreatektomi ve 8'ine (%15,1) total pankreatektomi (Whipple + distal) uygulanmıştı.

Çalışma grubundaki hastaların 27'si (%50,9) kadın, 26'sı (%49,1) erkek olarak kaydedildi. Hastaların yaşları 40–86 yıl arasında değişti; ortalama yaş 65±10,0 yıl,

ortanca yaş ise 67 olarak saptandı. Yaş dağılımının çoğunlukla orta ve ileri erişkin dönemde yoğunlaştığı izlendi.

Tümörlerin makroskopik yerleşimleri incelendiğinde, olguların 39'unda (%73,6) lezyonun pankreas başında, 11'inde (%20,8) gövdede ve 3'ünde (%5,7) kuyrukta yerleşim gösterdiği belirlendi. Böylece çalışmaya alınan olgularda pankreas başı yerleşiminin belirgin olarak baskın olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan vakaların histolojik dereceleri değerlendirildiğinde, olguların 6'sının (%11,3) G1, 32'sinin (%60,4) G2 ve 15'inin (%28,3) G3 derecesinde olduğu belirlendi; buna göre serinin büyük çoğunluğunun orta dereceli (G2) tümörlerden oluştuğu görüldü.

İncelenen vakalarda perinöral invazyon 49 olguda (%92,5) pozitif, 4 olguda (%7,5) negatif olarak değerlendirildi; böylece serimizde perinöral invazyon sıklığının oldukça yüksek olduğu gözlendi.

Değerlendirilen olgularda lenfovasküler invazyon 47 olguda (%88,7) mevcut, 6 olguda (%11,3) ise izlenmedi. Perinöral invazyon ile birlikte değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan PDAK olgularında invaziv özelliklerin belirgin derecede yüksek olduğu görüldü.

Tümör çaplarının 1 ile 10 cm arasında değiştiği, ortalama tümör boyutunun 4,33 ± 2,30 cm olduğu ve ortanca değerin 3,5 cm olarak saptandığı görüldü. Tümör boyutları, AJCC 8. baskı kriterlerine göre pT alt evreleri temel alınarak sınıflandırıldığında, en büyük çapı 0,5 cm'ye kadar olan pT1a ve 0,5–1 cm arasındaki pT1b tümörlerin hiçbir olguda saptanmadığı; 1–2 cm arasındaki pT1c tümörlerin 4 olguda (%7,5), 2–4 cm arasındaki pT2 tümörlerin 29 olguda (%54,7) ve 4 cm'den büyük pT3 tümörlerin ise 20 olguda (%37,7) bulunduğu belirlendi. Bu dağılım, çalışmaya dahil edilen olguların büyük çoğunluğunda tümör boyutunun pT2 ve pT3 kategorilerinde yer aldığını göstermiştir.

Lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda metastatik lenf nodu durumu, TNM sınıflamasına uygun olarak pN0, pN1 ve pN2 şeklinde kategorik olarak

değerlendirildi. Buna göre pN0 (metastatik lenf nodu saptanmayan) grupta 17 olgu (%32,1), pN1 (1–3 adet metastatik lenf nodu tutulumlu) grupta 22 olgu (%41,5) ve pN2 (4 ve üzeri metastatik lenf nodu tutulumlu) grupta 14 olgu (%26,4) olduğu saptandı. Bu dağılım, çalışmaya alınan olguların yaklaşık üçte ikisinde en az bir metastatik lenf nodu tutulumu bulunduğunu ve önemli bir kısmının pN1–pN2 evresinde yer aldığını göstermiştir.

AJCC 8. baskı patolojik TNM (pTNM) evreleme sistemine göre yapılan değerlendirmede, olguların 2'sinin (%3,8) evre IA, 10'unun (%18,9) evre IB, 5'inin (%9,4) evre IIA, 21'inin (%39,6) evre IIB ve 15'inin (%28,3) evre III olarak sınıflandırıldığı saptandı. Böylece, çalışmaya dahil edilen olguların önemli bir kısmının evre IIB ve evre III kategorilerinde yer aldığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 53 olgunun takip sırasındaki yaşam durumları incelendi. Mevcut arşiv ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarına göre, hastaların 40'ının (%75,5) takip süreci içerisinde hayatını kaybettiği, 13'ünün (%24,5) ise son başvuru/takip tarihinde hayatta olduğu belirlendi.

Değerlendirilen vakalara uygulanan CREPT immünohistokimyasal skorunun 0 ile 12 arasında değiştiği ve kullanılan skorlama sistemine göre 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9 ve 12 puanlarının gözlendiği saptandı. Buna göre 7 olguda skorun 0, 8 olguda 1, 5 olguda 2, 3 olguda 3, 8 olguda 4, 11 olguda 6, 2 olguda 8, 4 olguda 9 ve 5 olguda 12 olduğu belirlendi. Bu dağılım, çalışmamızdaki PDAK olgularında CREPT ekspresyonunun olgudan olguya değişkenlik gösterdiğini ve olguların önemli bir kısmında düşük–orta düzeyde, daha sınırlı bir grubunda ise yüksek skorların izlendiğini düşündürdü

Çalışmaya dahil edilen 53 olguda, operasyon tarihi ile ölüm tarihi veya son takip/başvuru tarihi arasındaki süre "toplam yaşanılan gün sayısı" olarak hesaplandı. Buna göre bu sürenin 1 ile 2340 gün arasında değiştiği, ortalama sürenin 548,6 ± 579,2 gün olduğu ve ortanca değerin 410 gün olarak saptandığı görüldü (25.–75. persentil: 53–883 gün). Bu bulgular, olgular arasında postoperatif takip sürelerinin oldukça geniş bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.

4.2. CREPT İmmünohistokimyasal Bulguları

CREPT immünohistokimyasal boyanmasında, tümör hücrelerinde ağırlıklı olarak nükleer yerleşimli boyanma paterni izlendi. Aynı kesitlerde yer alan non-neoplastik pankreatik parankim ve eşlik eden dokulardaki boyanma paterni, her olgu için iç kontrol olarak değerlendirildi. Bazı olgularda tümör hücrelerinde hiç nükleer boyanma izlenmezken (derece 0), bazı olgularda sınırlı sayıda tümör hücresinde zayıf şiddette nükleer boyanma (derece 1) dikkati çekti. Diğer bir grup olguda daha geniş tümör alanlarını tutan orta şiddette nükleer boyanma (derece 2) izlenirken, yüksek ekspresyon gösteren olgularda tümör hücrelerinin büyük bölümünde güçlü ve yaygın nükleer CREPT boyanması mevcuttu (derece 3).

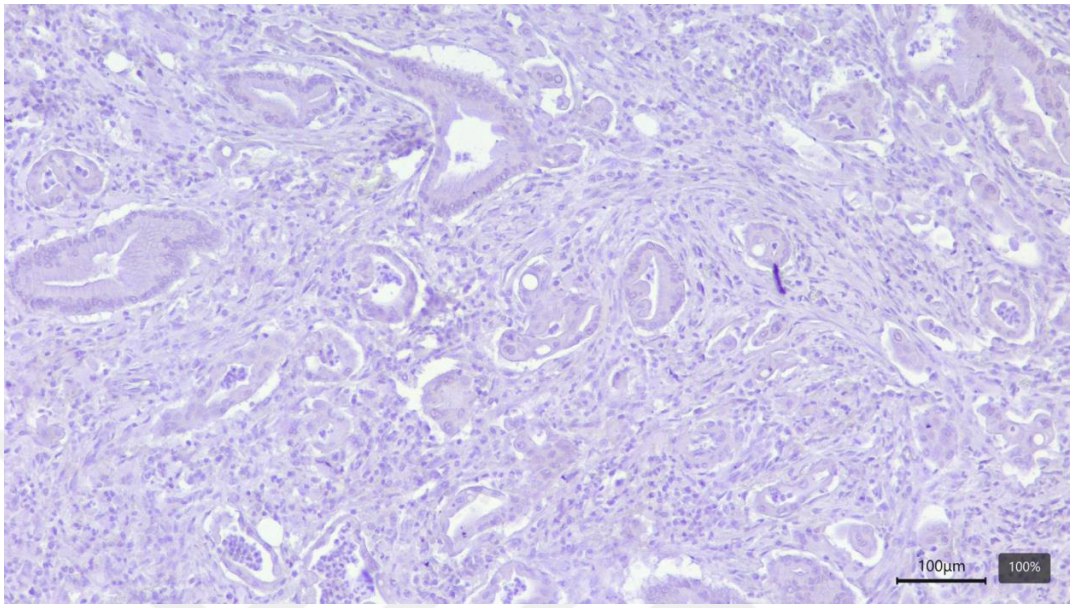
CREPT ekspresyonu, daha önce Materyal ve Metot bölümünde tanımlanan şekilde; pozitif tümör hücresi oranı ve nükleer boyanma yoğunluğunun çarpılması ile elde edilen immünreaktivite skoru (İRS; 0–12) kullanılarak yarı kantitatif olarak değerlendirildi.

CREPT immünohistokimyasal boyanmasında aynı kesitlerde yer alan non-neoplastik pankreatik parankim, duktal yapılar ve eşlik eden PanİN alanlarındaki boyanma durumu da kaydedilmiş; temsilci örnekler aşağıda ilgili alt başlıklar altında sunulmuştur.

4.2.1. Negatif CREPT Boyanma Paterni

Bazı olgularda tümör hücrelerinde herhangi bir nükleer CREPT boyanması izlenmemiş, bu olgular morfolojik olarak tamamen negatif boyanma paterni ile karakterize edilmiştir. Bu kesitlerde, tümör adacıkları ve duktal yapılara ait nükleuslarda belirgin bir immünreaktivite saptanmamış, yalnızca zemin dokuda minimal, non-spesifik arka plan boyanması görülmüştür. Çalışma öncesinde yapılan pilot doğrulama boyamalarında beklenen nükleer boyanma paterninin gösterilmiş olması, değerlendirme sırasında tümör dışı parankimdeki yapılar ve komşu dokuların internal kontrol olarak dikkate alınması ve tüm olguların aynı seri içinde boyanmasına bağlı seri tutarlılığı, bu negatif olguların teknik yetersizlikten ziyade biyolojik olarak

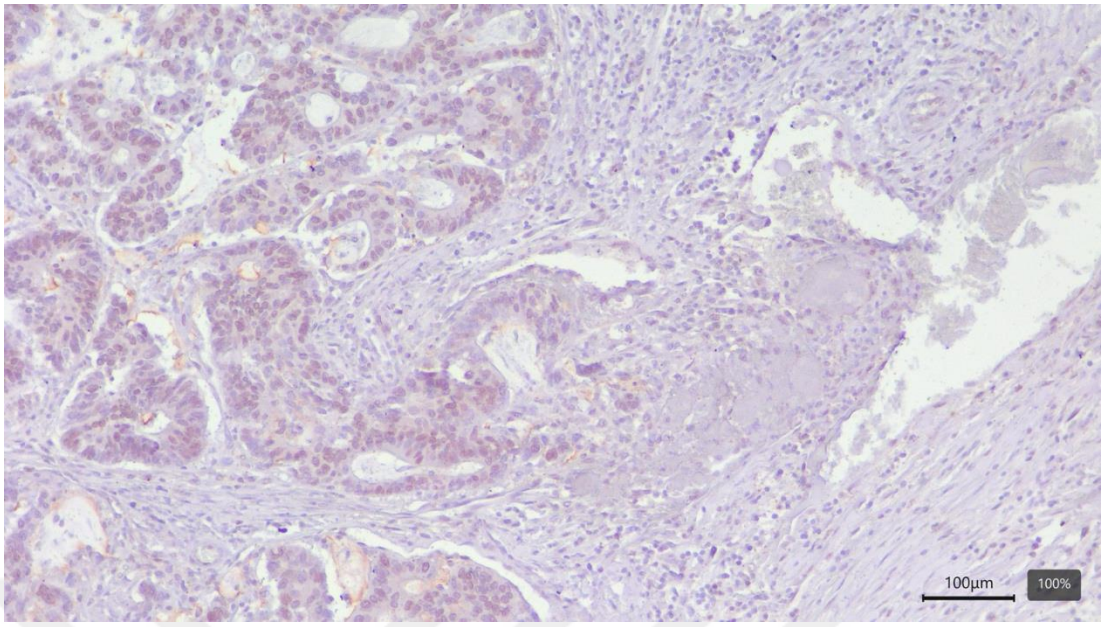
gerçek negatiflik olasılığını desteklemektedir. Bu paterni gösteren temsilci bir olguya ait immünohistokimyasal görüntü Şekil 3'de sunulmuştur.



Şekil 3. Negatif CREPT İHC boyanması, x100

4.2.2. Zayıf Şiddette CREPT Boyanma Paterni

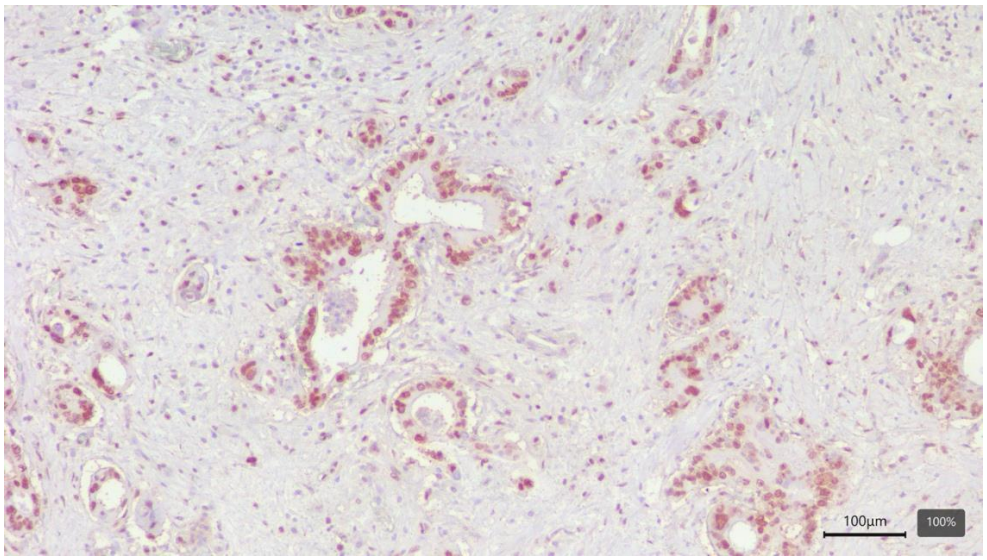
Bazı olgularda, tümör hücrelerinin yalnızca sınırlı bir kısmında zayıf şiddette ve odaksal nükleer CREPT boyanması izlenmiştir. Bu olgularda boyanma genellikle düzensiz dağılmış olup, odaklar hâlinde az sayıda tümör hücresinde mevcut idi. Aynı kesitteki non-neoplastik pankreatik doku ve duktal yapılarda ise boyanma durumu değişken olup, bazı alanlarda zayıf eşlik eden boyanmalar izlenebilirken, bazı alanlarda belirgin boyanma saptanmamıştır. Zayıf şiddette nükleer CREPT ekspresyonu gösteren temsilci bir olguya ait görüntü Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Zayıf CREPT İHC boyanması gösteren glandlar ve nükleer boyanmayan non-tümöral tümöral elemanlar, x100

4.2.3. Orta Şiddette CREPT Boyanma Paterni

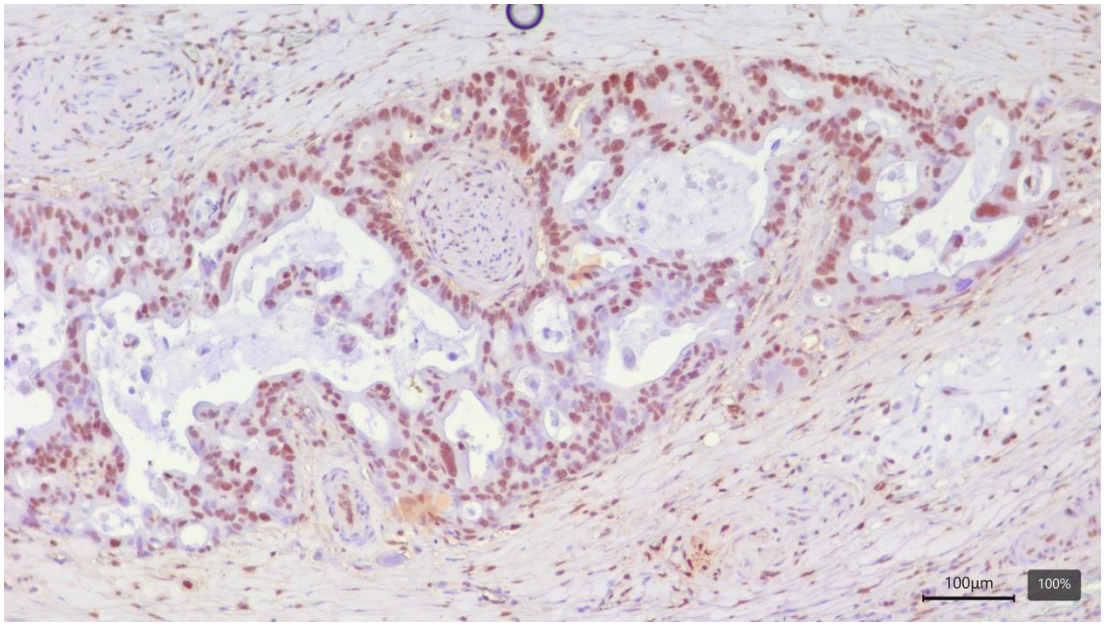
Orta şiddette CREPT ekspresyonu olan olgularda, tümör hücrelerinde daha geniş alanları tutan ve daha belirgin hâle gelen nükleer boyanma dikkat çekmiştir. Orta derecede nükleer CREPT ekspresyonu duktal alanlarda boyanma örneği Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Orta kuvvette CREPT İHC boyanması gösteren neoplastik duktus alanları, x100

4.2.4. Güçlü Şiddette CREPT Boyanma Paterni

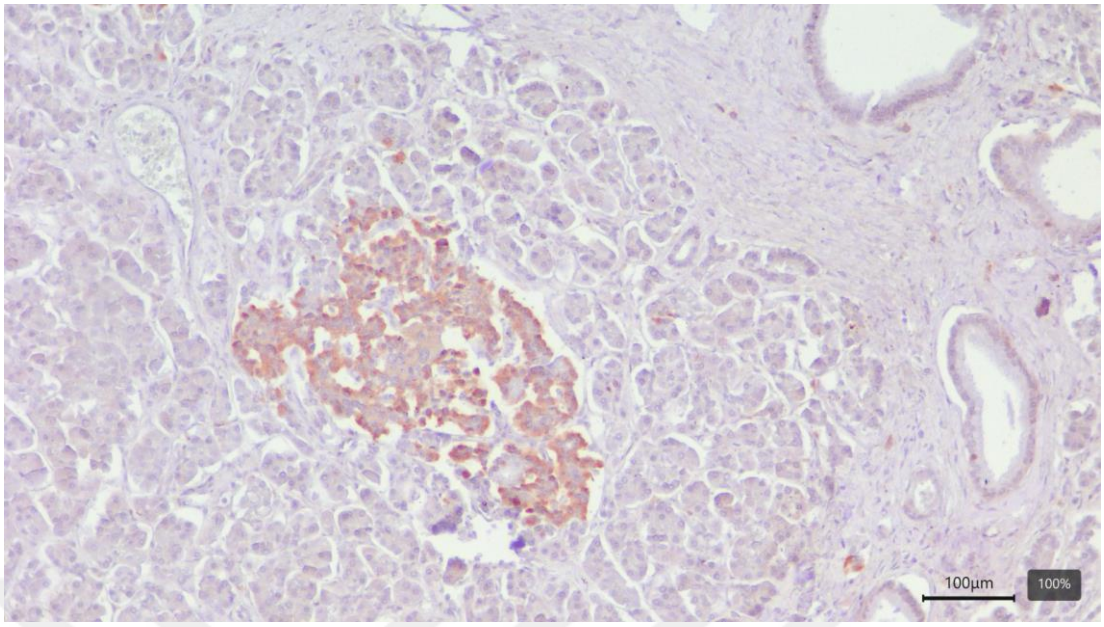
Güçlü ekspresyon gösteren olgularda, tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunda yoğun ve yaygın nükleer CREPT boyanması izlenmiştir. Bazı vakalarda güçlü nükleer boyanmaya rağmen çevredeki non-neoplastik pankreatik parankimde belirgin boyanma izlenmemiştir. Güçlü ve yaygın nükleer CREPT ekspresyonunu gösteren temsilci bir olguya ait görüntü Şekil 6'da sunulmuştur.



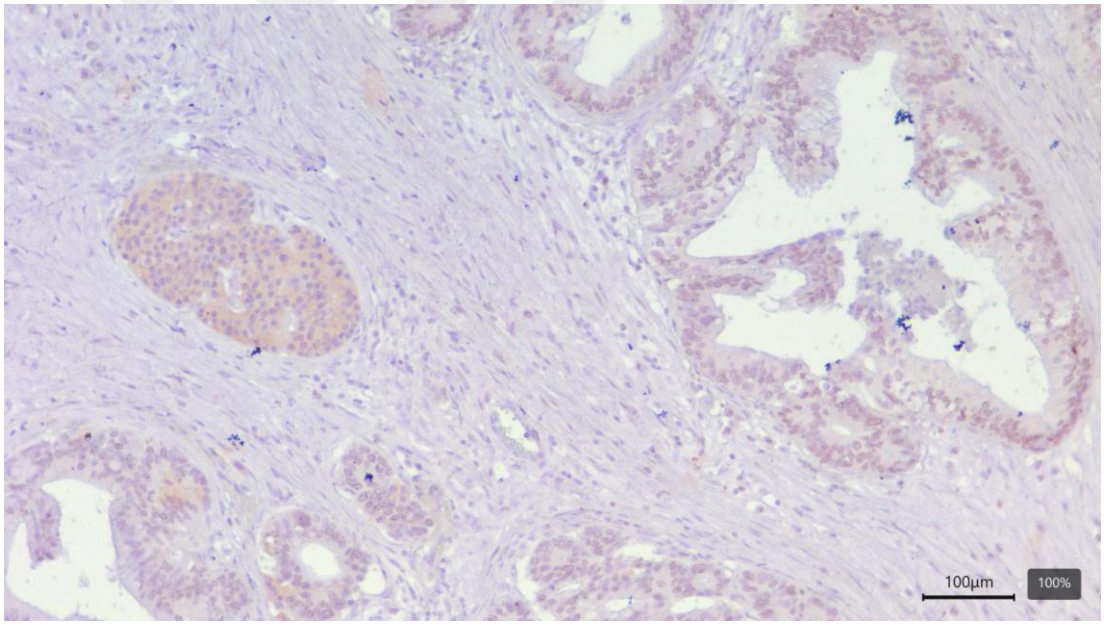
Şekil 6. Güçlü CREPT İHC boyanması gösteren perinöral invazyon yapan neoplastik duktuslar, x100

4.2.5 Non-Tümöral Pankreas Dokusunda CREPT Boyanma Paternleri

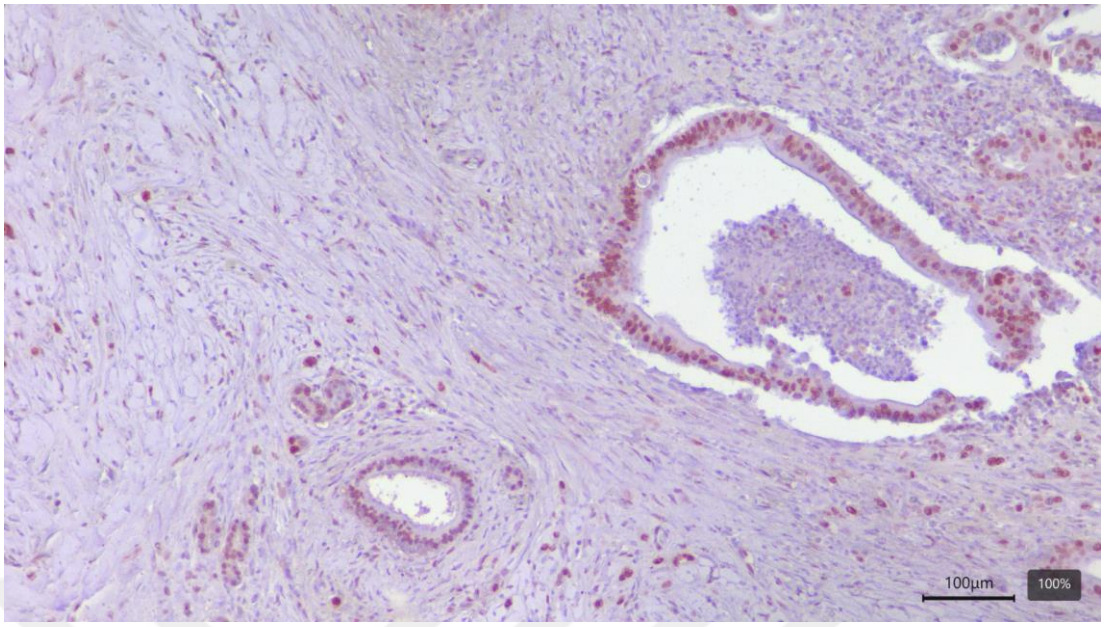
Tümör dışı pankreatik parankime ait kesitlerde, genel olarak ekzokrin asiner yapılar ve normal duktal epitelde belirgin nükleer CREPT boyanması izlenmemiştir. Bununla birlikte, bazı olgularda ekzokrin asiner hücrelerde orta şiddette, granüler özellikte sitoplazmik boyanma (Şekil 7) ve Langerhans adacıklarındaki endokrin hücrelerde daha zayıf düzeyde sitoplazmik boyanma (Şekil 8) dikkati çekmiştir. Ayrıca, PanİN lezyonlarını oluşturan epitel hücrelerinde belirgin ve güçlü nükleer CREPT boyanması izlenmiştir (Şekil 9). Bu non-tümöral ve preinvaziv alanlardaki boyanma paternleri, çalışmada kullanılan skorlama sistemine dahil edilmeyip yalnızca invaziv duktal adenokarsinom alanlarındaki nükleer boyanma değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 7. Ekzokrin asiner hücrelerde orta kuvvette sitoplazmik CREPT İHC boyanması, x100



Şekil 8. Langerhans adacıklarında zayıf kuvvette sitoplazmik CREPT İHC boyanması, x100



Şekil 9. PanİN alanında güçlü nükleer CREPT İHC boyanması, x100

PanİN lezyonlarında gözlenen nükleer CREPT pozitifliği, CREPT ekspresyonunun pankreatik karsinogenezisin daha erken basamaklarında da artmış olabileceğini düşündürmektedir; ancak bu gözlem çalışmanın tasarımı gereği yalnızca betimsel olarak ele alınmıştır. Bu durum, CREPT'in yalnızca invaziv karsinom gelişiminde değil, preinvaziv neoplastik dönüşüm sürecinde de rol oynayabileceğine işaret etmekte ve bu belirtecin pankreatik tümör gelişiminin erken evrelerindeki biyolojik öneminin daha geniş serilerle araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

4.3. CREPT Ekspresyonu İle Klinikopatolojik Parametrelerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Hasta grubundaki vakaların CREPT immünreaktivite skorları ile demografik ve klinikopatolojik değişkenler arasındaki istatistiksel ilişkiler; korelasyon analizleri (Spearman) için Tablo 5'de, ikili grup karşılaştırmaları (Mann–Whitney U testi) için Tablo 6'da ve çoklu grup karşılaştırmaları (Kruskal–Wallis testi) için Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Korelasyon Analizleri (Spearman)		
Değişken	Spearman's rho	p Değeri
Yaş	-0,089	0,525
Tümör Boyutu	-0,008	0,953
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0,174	0,310
Yaşanılan Gün Sayısı	–0,149	0,286

Hastaların yaşı ile CREPT immünreaktivite skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Spearman rho = –0,089; p = 0,525). Bu sonuç, yaş değişkeninin CREPT ekspresyon düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tümör boyutu ile CREPT immünreaktivite skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Spearman rho = –0,008; p = 0,953). Bu bulgu, tümör çapındaki artışın CREPT ekspresyon düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Metastatik lenf nodu sayısı ile CREPT immünreaktivite skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Spearman rho = 0,174; p = 0,310). Bu bulgu, metastatik lenf nodu yükünün CREPT ekspresyon düzeyi üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Operasyon ile son bilinen tarih arasındaki toplam yaşanılan gün sayısı ile CREPT immünreaktivite skoru arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Spearman rho = –0,149; p = 0,286). Bu sonuç, hastaların takip/yaşam süresi ile CREPT ekspresyon düzeyleri arasında belirgin bir doğrusal ilişki olmadığını göstermektedir. Korelasyon katsayısının negatif yönde olmasına karşın zayıf düzeyde olması ve p değerinin anlamlılık sınırının üzerinde bulunması, gözlenen ilişkinin rastlantısal

olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, bu çalışmada CREPT ekspresyonunun hasta sağkalımı ya da izlem süresi üzerinde doğrudan belirleyici bir etkisi olduğu gösterilememiştir. Bununla birlikte, olgu sayısının sınırlı olması, takip sürelerindeki heterojenlik ve pankreatik duktal adenokarsinomun çok faktörlü biyolojik davranışı göz önünde bulundurulduğunda, CREPT'in prognostik değerinin daha geniş serilerde ve çok değişkenli analizlerle desteklenen çalışmalarda yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Tablo 6. İkili Grup Karşılaştırmaları (Mann-Whitney U Testleri)

LVI Durumu	n	CREPT İHC Ortalama Sıra değeri	p Değeri
Pozitif	47	27,69	0,357
Negatif	6	21,58	
PNI Durumu			0,126
Pozitif	49	27,92	
Negatif	4	15,75	
Yaşam Durumu			0,867
Sağ	13	27,62	
Ölü	40	26,80	

LVI durumu ile CREPT immünreaktivite skoru karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann-Whitney U = 108,5; p = 0,357). LVI pozitif olgularda CREPT skorlarının ortalama sıra değeri 27,69 iken, LVI negatif olgularda bu değer 21,58 olarak bulundu. Bu bulgular, LVI varlığının CREPT ekspresyon düzeylerini anlamlı şekilde etkilemediğini göstermektedir.

Perinöral invazyon durumu ile CREPT immünreaktivite skoru karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann–Whitney U = 53,0; p = 0,126). PNI pozitif olgularda CREPT skorlarının ortalama sıra değeri 27,92 iken, PNI negatif olgularda bu değer 15,75 olarak bulundu. Bu bulgular, perinöral invazyon varlığının CREPT ekspresyon düzeylerini anlamlı biçimde etkilemediğini düşündürmektedir.

Yaşam durumu (sağ/ölü) ile CREPT immünreaktivite skoru karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı

(Mann–Whitney U = 252,0; p = 0,867). Hayatta olan olgularda CREPT skorlarının ortalama sıra değeri 27,62 iken, eksitus olan olgularda bu değer 26,80 olarak bulundu. Bu bulgular, takip sonundaki yaşam durumunun CREPT ekspresyon düzeyleriyle ilişkili olmadığını göstermektedir.

Tablo 7. Çoklu Grup Karşılaştırmaları (Kruskal-Wallis Testi)			
Histolojik Grade			
G1	6	23,17	0,131
G2	32	24,58	
G3	15	33,70	
Tümör Yerleşimi			
Baş	39	25,79	0,608
Gövde	11	30,95	
Kuyruk	3	28,17	
Patolojik Evre			
1A+1B	12	25,17	0,125
2A+2B	26	23,94	
3	15	33,77	

Histolojik grade grupları (G1, G2, G3) arasında CREPT immünreaktivite skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Kruskal–Wallis H = 4,062; p = 0,131). Bununla birlikte, ortalama sıra değerleri incelendiğinde, G3 tümörlerde CREPT skorlarının (33,70), G1 (23,17) ve G2 (24,58) tümörlere göre daha yüksek eğilim gösterdiği, ancak bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görüldü.

Tümör yerleşimi (baş, gövde, kuyruk) ile CREPT immünreaktivite skoru karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Kruskal–Wallis H = 0,996; p = 0,608). Ortalama sıra değerleri, gövde yerleşimli olgularda CREPT skorlarının (30,95) baş (25,79) ve kuyruk (28,17) yerleşimli olgulara göre bir miktar daha yüksek olduğunu düşündürmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Patolojik evre, 1A+1B, 2A+2B ve 3 şeklinde üç ana grupta birleştirilerek değerlendirildiğinde, CREPT immünreaktivite skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Kruskal–Wallis H = 4,152; p = 0,125). Ortalama sıra değerleri, evre 3 olgularda CREPT skorlarının (33,77) 1A+1B (25,17) ve 2A+2B (23,94) gruplarına göre daha yüksek eğilim gösterdiğini düşündürmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, PDAK tanılı toplam 53 rezeksiyon olgusunda CREPT (RPRD1B) ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve elde edilen immünreaktivite skorlarının (İRS) temel klinikopatolojik parametreler ve genel sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Olguların büyük çoğunluğunun pankreas başı yerleşimli olduğu, cerrahi olarak en sık pankreatikoduodenektomi (Whipple) uygulandığı ve histopatolojik açıdan serinin büyük bölümünü orta dereceli (G2) ve ileri T evresine (özellikle pT2–pT3) sahip tümörlerin oluşturduğu görülmüştür. Lenf nodu diseksiyonu yapılan olguların önemli bir kısmında metastatik lenf nodu tutulumu (pN1–pN2) saptanmış, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon oranlarının da oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Takip verileri güncellenen seride, olguların yaklaşık dörtte üçü izlem süreci içinde exitus olurken, genel sağkalım sürelerinin geniş bir dağılım gösterdiği, ortalama postoperatif yaşam süresinin yaklaşık 1,5 yıl civarında, ortanca sürenin ise 1 yıl civarında seyrettiği ortaya konmuştur.

CREPT immünohistokimyasal boyanması tümör hücrelerinde ağırlıklı olarak nükleer yerleşim göstermiş, İRS değerlerinin 0 ile 12 arasında değiştiği ve olgular arasında belirgin bir heterojenite bulunduğu görülmüştür. Bazı olgularda tümör alanlarında hiç boyanma izlenmezken, bir kısım olguda sınırlı alanlarda zayıf–orta dereceli, diğer bir kısım olguda ise tümör alanlarının geniş bölümünü tutan orta–güçlü nükleer boyanma paternleri gözlenmiştir. Yer yer PanİN odakları ve non-neoplastik duktal yapılarda da nükleer CREPT pozitifliği izlenmiş, bu durum CREPT ekspresyonunun yalnızca invaziv komponentle sınırlı olmadığını, pankreatik duktal epitelyumdaki muhtemel daha erken değişikliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

İstatistiksel analizlerde CREPT İRS değerleri sürekli değişken olarak ele alınmış, yaş, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve genel sağkalım süresi gibi kantitatif klinikopatolojik değişkenlerle Spearman korelasyon analizleri yapılmış, ancak bu parametrelerin hiçbiriyle istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Benzer şekilde, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve yaşam durumu (sağ/ölü) gibi ikili kategorik değişkenler açısından CREPT skorlarının

dağılımı Mann–Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Cerrahi prosedür, tümör yerleşimi, histolojik derece ve patolojik evre (hem ayrıntılı evreleme hem de 1A+1B, 2A+2B ve 3 şeklinde birleştirilmiş gruplar) gibi çoklu kategorik değişkenlere göre yapılan Kruskal–Wallis analizlerinde de CREPT İRS açısından istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan bir farklılık gösterilememiştir. Bununla birlikte, özellikle yüksek histolojik derece (G3) ve evre 3 olgularda ortalama sıra değerlerinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olması, istatistiksel anlamlılık taşımamakla birlikte, daha agresif biyolojik özelliklere sahip tümörlerde CREPT ekspresyonunun artabileceğine yönelik zayıf bir eğilime işaret eden bulgu olarak dikkat çekmiştir.

PDAK, insidansı giderek artan ve birçok bölgede kanser ilişkili ölümlerin kısa sürede ikinci en sık nedeni olacağı öngörülen, son derece agresif ve ölümcül bir malignitedir. Hastaların büyük kısmının tanı anında ileri evrede olması, yüksek mortalite ve son derece kötü prognozla sonuçlanmakta; bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları çoğu seride yalnızca yaklaşık %2–9 düzeyinde kalmaktadır (44). Bu nedenle, tümör biyolojisini daha iyi açıklayabilecek ve prognozun daha doğru öngörülmesine katkı sağlayabilecek yeni biyobelirteçlerin araştırılması klinik açıdan önemini korumaktadır.

CREPT geni, RPRD1B'ye ek olarak C20ORF77 adıyla da bilinen, yeni tanımlanmış bir onkoproteindir ve karaciğer kanseri, meme kanseri, retroperitoneal leiomyosarkom, endometriyal karsinom, kolorektal tümörler ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli solid tümörlerin gelişimi ve prognozunda rol oynadığı bildirilmiştir (45). Siklin D1 ise G1 fazında CDK4 ve CDK6 ile kompleks oluşturarak retinoblastom (Rb) proteinini fosforile eder ve hücre siklusunun G1/S geçişindeki temel kontrol noktalarından birini oluşturur (46). CREPT, RNA polimeraz II ile ilişkili bir transkripsiyonel düzenleyici olarak Siklin D1 promotoruna bağlanıp RNA polimeraz II'yi bu bölgeye çekerek ve siklin D1, CDK4 ve CDK6 gibi hücre siklusu düzenleyicilerini ifadesini artırarak tümör hücre proliferasyonunu artıran bir onkoprotein olarak tanımlanmıştır (47). Daha yakın tarihli deneysel çalışmalarda ise CREPT'in, Siklin D1 transkripsiyonunu artırırken RNA polimeraz II'nin normalde durması gereken sonlanma sinyallerini aşarak genin aşağısına doğru transkripsiyona

devam etmesi (uzamış/"read-through" transkripsiyon) eğilimini azalttığı ve RNA polimeraz II'nin yeniden promotor bölgesine geri dönüşünü kolaylaştırarak kromatin halkasına benzer bir mekanizma ile transkripsiyonu daha da güçlendirdiği gösterilmiştir (48). Buna ek olarak CREPT'in, Wnt/β-katenin sinyal yolunda β-katenin/transkripsiyon faktörü 4 (TCF4) kompleksi ile etkileşerek bu kompleksin oluşumunu kolaylaştırdığı, Wnt uyarısı sonrasında Wnt hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive ettiği ve böylece hücre proliferasyonuna ek olarak tümör hücre invazyonunu da desteklediği bildirilmiştir (49). Farklı organ ve dokularda, özellikle de çeşitli epitelyal malignitelerde CREPT–Siklin D1 ekseninin bu şekilde tümör biyolojisine katkıda bulunduğuna dair birikmekte olan veriler göz önüne alındığında CREPT'in PDAK dokularındaki ekspresyon paterninin ve klinikopatolojik parametrelerle olası ilişkilerinin ortaya konması, hastalığın biyolojisini daha iyi anlamaya yönelik değerli bir katkı olarak değerlendirilebilir.

Bu tez çalışmasının önemli yönlerinden biri, CREPT ekspresyonunun rutin histopatoloji pratiğinde kullanılabilecek standart bir immünohistokimyasal yöntem ve yarı kantitatif bir skor sistemi (İRS) ile, klinik pratiği yansıtan rezeke PDAK olgularının bir serisinde sistematik olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde PDAK'da CREPT ekspresyonunu inceleyen çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, mevcut çalışmalarda vakalar çoğunlukla tümörün nispeten küçük bir alanını temsil eden doku mikroarray (TMA) örnekleri üzerinden incelenmiştir (6). Buna karşın bizim serimizde CREPT değerlendirmesi, klasik parafin bloklarından alınan tam kesitler üzerinde yapılmış; böylece tümörün daha geniş alanları ile tümör–normal pankreas parankimi geçiş zonları gözlenebilmiş ve olası intratümöral heterojenite daha iyi yansıtılabilmiştir. Bu açıdan bakıldığında, mevcut çalışma, hem vaka sayısı hem de kullanılan skorlama yaklaşımı ile, CREPT'in PDAK'daki ekspresyon özelliklerine ilişkin klinik pratiğe daha yakın, arşiv temelli bir veri seti sunmakta ve literatürdeki boşluğa katkıda bulunmaktadır. Özellikle PanİN odakları ve non-neoplastik duktal yapılarda da nükleer CREPT pozitifliğinin gösterilmesi, bu molekülün sadece invaziv tümör dokusunda değil, muhtemel prekürsör lezyonlarda da aktive olabileceğini düşündürmekte; böylece CREPT'in PDAK gelişim sürecindeki olası erken rolü hakkında hipotez geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmada CREPT İRS ile klasik prognostik parametreler ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gösterilememiş olması da bilimsel açıdan önemsiz değildir. Aksine, bu bulgu, CREPT'in mevcut koşullarda tek başına güçlü bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılamayabileceğini ve bu molekülün klinik karar süreçlerine dahil edilmesi için daha kapsamlı veriye ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Negatif ya da "istatistiksel olarak anlamlı olmayan" sonuçlar, özellikle literatürde belirli bir biyobelirtece atfedilen prognostik değerin abartılı olma ihtimalini dengelemek ve daha gerçekçi bir bakış açısı kazandırmak açısından önemlidir (50). Bu çalışma, CREPT'in PDAK'daki rolünü sorgulayan sınırlı sayıdaki klinik seriye, "her zaman belirgin ve doğrudan bir prognostik ilişki göstermeyebileceği" yönünde veri ekleyerek, ileride planlanacak daha geniş ölçekli veya çok merkezli çalışmaların tasarımına ışık tutmaktadır (6,51).

Son olarak, CREPT'in bu seride daha agresif biyolojik özelliklere sahip (yüksek grade, ileri evre) olgularda daha yüksek skor eğilimi göstermesi, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamış olsa da, daha geniş örneklemlerle ve farklı değerlendirme yaklaşımlarıyla yeniden incelendiğinde klinik açıdan daha anlamlı ilişkilerin ortaya konulabileceğine işaret eden bir ön bulgu niteliğindedir. Bu çalışmada CREPT ekspresyonu rutin pratiğe uygun, gözleme dayalı yarı kantitatif bir İHK skor sistemi (İRS) ile değerlendirilmiş olup, gelecekte dijital görüntü analizi ve yazılım tabanlı yarı kantitatif yöntemlerin bu tür skorlama sistemleriyle birlikte kullanılması, hem ekspresyonun daha hassas ve tekrarlanabilir biçimde nicelendirilmesine hem de bu alanda yürütülecek ileri araştırmalar için daha güçlü bir metodolojik çerçeve oluşturulmasına katkı sağlayabilir (52).

Mevcut çalışmamızda hastaların yaşları 40–86 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 65±10,0 yıl, ortanca yaş ise 67 olarak saptandı. Pankreatik duktal adenokarsinom olgularının değerlendirildiği geniş serilerde de ortalama tanı yaşının çoğunlukla 6.–7. dekatlarda, yaklaşık 65–70 yıl arasında olduğu bildirilmiştir (53–55). Bu nedenle çalışmamızdaki yaş dağılımı literatürle uyumlu bulundu.

Bu çalışmada bağımsız bir normal pankreas kontrol grubu planlanmamış olmakla birlikte, tümör içeren bloklardaki non-neoplastik pankreatik parankim

bileşenleri immünohistokimyasal değerlendirmede iç kontrol olarak dikkate alınmıştır. Bu alanlarda (ekzokrin asiner yapılar, Langerhans adaları ve eşlik eden duodenal mukozal epitel) belirgin nükleer CREPT ekspresyonu izlenmezken, invaziv pankreatik duktal adenokarsinom bezlerinde olgular arasında değişen derecelerde nükleer CREPT ekspresyonu saptanmıştır. Bazı olgularda tümöral alanlarda hiç nükleer boyanma izlenmezken, bir kısım olguda zayıf şiddette, bir alt grupta ise orta–şiddetli nükleer boyanma dikkati çekmiştir. Niteliksel olarak değerlendirildiğinde, invaziv tümör alanlarında gözlenen nükleer boyanmanın, aynı blokta yer alan non-neoplastik pankreatik parankim bileşenlerine kıyasla daha belirgin olduğu izlenmiştir. Ancak non-neoplastik pankreatik duktus epitel alanlarının sayı ve dağılım açısından sınırlı ve heterojen olması nedeniyle, tümör ve tümör dışı duktal epitel arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmamış; yarı kantitatif skorlama yalnızca invaziv tümör alanları ile sınırlandırılmıştır (6).

PDAK olgularında yaptığımız analizde, CREPT immünohistokimyasal skorları ile histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, PDAK'ta CREPT ekspresyonunu inceleyen Yang ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlarla uyumludur; söz konusu çalışmada da CREPT düzeyleri ile klasik klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (6). İlginç olarak, literatürde CREPT ekspresyonu ile tümör derecesi arasındaki ilişki, farklı organ tümörlerinde heterojen bir dağılım sergilemektedir. Örneğin, renal hücreli karsinomlarda CREPT overekspresyonunu değerlendiren Yin ve ark., CREPT düzeylerinin hem TNM evresi hem de Fuhrman nükleer grade ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (χ^2=11.967, P=0.001; χ^2=15.453, P<0.001) (10). Benzer şekilde, yumuşak doku tümörleri içerisinde CREPT'in analiz edildiği nadir serilerden biri olan leiomyosarkom çalışmasında She ve ark., CREPT ekspresyonunun histolojik grade ile anlamlı korelasyon gösterdiğini rapor etmiştir (P=0.044) (48). Buna karşın, kolorektal, mide, özofagus ve serviks kanserleri gibi CREPT'in sık olarak incelendiği diğer solid tümör tiplerinde grade ile ilişkili bir analiz rapor edilmemiştir. Bu durum, CREPT'in tümör biyolojisindeki rolünün organ ve tümör tipine göre değişebileceğini ve bazı neoplazmlarda tümör progresyonu ile yakın ilişki gösterebilirken, PDAC gibi belirgin stromal bileşeni ve kompleks moleküler altyapısı olan tümörlerde aynı derecede belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir.

Lenfovasküler invazyon (LVI) ve lenf nodu metastazı, pankreatik duktal adenokarsinom da dâhil olmak üzere pek çok solid tümörde kötü prognozla ilişkili önemli histopatolojik parametreler olarak kabul edilmektedir (56,57). Çalışmamızda CREPT immünohistokimyasal skorları ile LVI varlığı ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (her iki parametre için de $p>0,05$). Pankreatik duktal adenokarsinom olgularında CREPT ekspresyonunu inceleyen Yang ve ark.'nın çalışmasında da CREPT düzeyleri ile değerlendirilen klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı korelasyon gösterilememiş olması, bu açıdan sonuçlarımızın mevcut PDAK literatürü ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yapılan bir çalışmada yüksek CREPT ekspresyonunun lenfatik metastaz varlığı ile anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, CREPT'in lenfatik yayılım ile ilişkisinin tümör tipine göre değişkenlik gösterebileceği; PDAK olgularında LVI ve lenf nodu metastazı ile ilişki saptanmamış olmasının ise tümörün biyolojik özellikleri ile birlikte örneklem büyüklüğü ve kullanılan skorlama yaklaşımı gibi metodolojik farklılıklar çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir (6,45).

Perinöral invazyon (PNİ), PDAK'ta en sık gözlenen invazyon paternlerinden biri olup, rezeksiyon materyallerinin büyük kısmında bildirilmektedir. PNİ'nin, pankreas kanserinde lokal/bölgesel nüks ve uzun dönem sağkalım üzerinde bağımsız olumsuz prognostik faktör olduğu çok sayıda çalışma ve derlemede gösterilmiştir (58–60). Çalışmamızda CREPT immünohistokimyasal skorları ile PNİ varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). CREPT ekspresyonu ile PNİ arasındaki olası ilişkiyi spesifik olarak değerlendiren, pankreas başta olmak üzere solid tümörleri konu alan bir çalışmaya literatür taramamızda rastlanmamıştır; dolayısıyla bu açıdan doğrudan kıyaslama yapılması mümkün olmamıştır. Bununla birlikte, farklı tümör tiplerinde CREPT yüksekliğinin proliferasyon, invazyon ve metastatik davranışla ilişkili olduğuna dair veriler göz önüne alındığında, PDAK'da PNİ ile anlamlı korelasyon saptanmamış olması, bir yandan tümörün nörotropizm gösteren biyolojik özelliklerinin CREPT dışındaki faktörlerle de şekillendiğini, diğer yandan da örneklem büyüklüğü ve kullanılan yarı kantitatif skorlama yaklaşımı gibi metodolojik etmenlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda pankreatik duktal adenokarsinom olguları AJCC 8. baskı TNM sınıflamasına göre yeniden evrelendiğinde; 12 (%22,6) olgunun evre I, 26 (%49,1) olgunun evre II ve 15 (%28,3) olgunun evre III kategorisinde yer aldığı, cerrahi rezeksiyon serisi olması nedeniyle evre IV olgu bulunmadığı görüldü. Pankreatik duktal adenokarsinomda CREPT ekspresyonunu inceleyen Yang ve ark.'nın çalışmasında ise tümör evreleri AJCC 7. baskıya göre sınıflandırılmış olup olguların %3,5'inin evre I, %88'inin evre II, %1,9'unun evre III ve %6,7'sinin evre IV olduğu bildirilmiştir. Evreleme sistemlerindeki (7. ve 8. baskı) tanımsal farklılıklara rağmen her iki seride de olguların belirgin çoğunluğunu metastatik olmayan, rezeksiyon adayı hastaların (özellikle evre II) oluşturduğu, erken evre ve ileri/metastatik evrelerin ise daha düşük oranlarda temsil edildiği dikkati çekmektedir. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızdaki TNM evre dağılımının, rezeke edilebilir PDAK popülasyonunu esas alan güncel serilerle genel olarak karşılaştırılabilir nitelikte olduğu söylenebilir

CREPT immünohistokimyasal skorları TNM evreleriyle karşılaştırıldığında ise, serimizde evre I, evre II ve evre III olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, Yang ve ark.'nın çalışmasında da tüm olgular tümör dokusundaki CREPT boyanma skoruna göre yüksek ve düşük ekspresyonlu gruplara ayrılmış, ancak bu iki grup arasında TNM evresi de dâhil olmak üzere incelenen hiçbir klinikopatolojik değişken açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hem bizim serimizde hem de Yang ve ark.'nın serisinde CREPT ekspresyonunun başlangıç TNM evresini doğrudan yansıtmayan, evreden görece bağımsız bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda sağkalım analizi yalnızca genel sağkalım (GS) üzerinden yapılmış olup, her bir olgu için cerrahi rezeksiyon tarihi ile ölüm tarihi veya son takip/başvuru tarihi arasındaki süre "toplam yaşanılan gün sayısı" olarak hesaplandı. Buna göre bu sürenin 1 ile 2340 gün arasında değiştiği, ortalama sürenin 548,6±579,2 gün (yaklaşık 18 ay) olduğu ve ortanca değerin 410 gün (yaklaşık 13–14 ay) olarak saptandığı görüldü (25.–75. persentil: 53–883 gün). Bu bulgular, rezeksiyon uygulanabilen PDAK olgularında literatürde bildirilen sağkalım verileri ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki medyan GS'nin görece olarak daha kısa olduğunu

düşündürmektedir. Latenstein ve ark., ulusal kanser kayıt sistemine dayanan ve 3000'in üzerinde hastayı içeren popülasyon temelli çalışmalarında pankreas rezeksiyonu uygulanan PDAK olgularında medyan genel sağkalımı yaklaşık 18 ay olarak bildirmişlerdir (61). Benzer şekilde, van Wijk ve ark. da kuratif rezeksiyon uygulanmış PDAK olgularından oluşan serilerinde medyan GS'yi 18 ay olarak raporlamışlardır (62). Nordby ve ark. ile Bachmann ve ark. tarafından yayımlanan çalışmalar ve derlemelerde ise, küratif rezeksiyon uygulanabilen PDAK olgularında medyan GS değerlerinin genel olarak 15–20 ay aralığında seyrettiği vurgulanmaktadır (63,64). Bu veriler ışığında, çalışmamızda saptanan 410 günlük (yaklaşık 13–14 ay) medyan GS'nin söz konusu aralığın alt sınırına yakın ve kısmen daha kısa olduğu; bunun da olgu sayısının görece düşük olması, hasta seçiminin tek merkeze ait olması ve adjuvan tedavi protokollerindeki heterojenlik gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda CREPT immünohistokimyasal ekspresyonu, tümör dokusunda 0–12 arası değişen IRS ile yarı kantitatif ve sürekli bir değişken olarak değerlendirildi ve bu skorlar ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelendi. Ancak gerek korelasyon analizlerinde gerekse ek istatistiksel değerlendirmelerde, CREPT IRS değerleri ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($p>0,05$). Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve olay sayısının görece düşük kalması nedeniyle, Kaplan–Meier eğrileri ve çok değişkenli Cox regresyonu gibi ileri düzey sağkalım modelleri çalışmamız kapsamında uygulanmamıştır; dolayısıyla elde edilen bulgular, CREPT–sağkalım ilişkisi açısından daha çok tanımlayıcı ve keşfedici (exploratuvar) nitelikte değerlendirilmelidir.

Pankreatik duktal adenokarsinom olgularında CREPT ekspresyonunu inceleyen Yang ve ark.'nın 375 olguluk serisinde ise, tümör dokusundaki kompozit ekspresyon skoruna göre hastalar yüksek ve düşük CREPT ekspresyonu olmak üzere iki gruba ayrılmış; univaryant analizlerde yüksek CREPT düzeyinin hem hastalıksız sağkalım (DFS) hem de GS süreleriyle olumsuz yönde ilişkili olduğu, çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde de CREPT yüksekliğinin DFS ve GS için bağımsız kötü prognostik faktör olarak kaldığı bildirilmiştir (6). Bizim serimizde CREPT skorlarının GS ile anlamlı ilişki göstermemesi, bu açıdan Yang ve ark.'nın bulgularıyla tam olarak

örtüşmemekle birlikte; olgu sayısının görece az olması, sağkalım analizinin yalnızca GS üzerinden ve sürekli bir IRS skoru ile yapılmış olması, cut-off temelli bir grup ayrımının (düşük–yüksek CREPT) tanımlanmamış olması ve adjuvan tedavi ile takip protokollerindeki heterojenlik gibi metodolojik farklılıkların yanı sıra, Yang ve ark.'nın çalışmasında ciddi kardiyak/serebrovasküler komorbiditesi olan, belirgin benign pankreato-biliyer/hepatik hastalığı bulunan ya da perioperatif dönemde ağır komplikasyon (örneğin grade C pankreas fistülü, ciddi abdominal enfeksiyon, masif postoperatif kanama veya erken postoperatif ölüm) gelişen hastaların dışlanmış olmasına karşın, bizim serimizin pankreatektomi uygulanan olguların büyük ölçüde ardışık ve seçilmemiş bir grubunu yansıtmasının da sağkalım sonuçları ve CREPT–GS ilişkisinin karşılaştırılmasını güçleştiren önemli yöntemsel farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Daha büyük örneklemlerde, standartlaştırılmış cut-off değerleri ve çok değişkenli sağkalım modelleri kullanılarak yapılacak çalışmalar, PDAK'ta CREPT–sağkalım ilişkisinin gerçek büyüklüğünü ve klinik anlamını ortaya koymak açısından daha aydınlatıcı olacaktır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında öncelikle, yalnızca histopatolojik olarak doğrulanmış, cerrahi rezeksiyon uygulanmış pankreatik duktal adenokarsinom olgularından oluşan görece homojen bir hasta grubunun incelenmiş olması sayılabilir. Olguların tamamının aynı merkezde opere edilmiş ve değerlendiriliyor olması, cerrahi teknik, patolojik örnekleme ve immünohistokimyasal uygulama açısından belirli ölçüde standartizasyon sağlamaktadır.

CREPT ekspresyonunun değerlendirilmesinde, tümör dokularında yaygın olarak kullanılan yarı kantitatif immünreaktivite skoru (IRS, 0–12) esas alınmış ve bu skorlar ile ayrıntılı klinikopatolojik parametreler (histolojik grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, TNM evresi) arasındaki olası ilişkiler sistematik olarak irdelenmiştir. Literatürde PDAK'ta CREPT ekspresyonuna odaklanan çalışma sayısının sınırlı olduğu göz önüne alındığında, bu yönüyle çalışmamız, özellikle ülkemizden bildirilen rezeke PDAK olgularına ait verileri içermesi ve CREPT–klinikopatolojik korelasyonları bütüncül olarak ele alması açısından alana katkı sağlayan bir seri niteliği taşımaktadır.

Ayrıca, her bir olgu için operasyon tarihi ile ölüm/son takip tarihi arasındaki sürenin hesaplanmış olması ve GS nicel olarak ortaya konması, CREPT ekspresyonuna ilişkin bulguların yalnızca kesitsel patolojik parametrelerle değil, aynı zamanda takip verileri ile birlikte yorumlanabilmesine imkan tanımıştır. Bu durum, çalışmanın yalnızca tanımlayıcı patolojik bir gözlem olmanın ötesine geçerek, CREPT'in olası prognostik rolüne dair hipotez geliştirilmesine zemin hazırlaması bakımından da güçlü bir yön olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın en önemli sınırlılıklarından biri, tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olmasıdır**.** Örneklem büyüklüğünün görece düşük (n=53) olması ve olay sayısının sınırlı kalması, özellikle sağkalım analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış; bu nedenle Kaplan–Meier eğrileri ve çok değişkenli Cox regresyon modelleriyle bağımsız prognostik faktör analizleri yapılamamıştır. CREPT skorlarının sürekli bir IRS değeri olarak ele alınmış olması da, literatürde sık kullanılan "düşük–yüksek ekspresyon" gruplarına dayalı cut-off temelli analizlerle doğrudan karşılaştırma yapılmasını güçleştirmektedir.

Bir diğer sınırlılık, çalışmada bağımsız ve sayısal olarak yeterli bir normal pankreas kontrol grubunun bulunmamasıdır. Tümör dışı pankreatik parankimde yer yer ekzokrin asinüsler, Langerhans adaları ve komşu duodenum mukozası iç kontrol olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte, non-neoplastik pankreatik duktus epitelinin sınırlı olması nedeniyle invaziv neoplastik duktus ile normal duktal yapıların CREPT ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır. Bu durum, CREPT'in tümöral dokuya özgül artışının nicel olarak ortaya konmasını kısıtlayan önemli bir metodolojik eksikliktir.

Çalışmamız ayrıca, ağırlıklı olarak cerrahi rezeksiyon uygulanabilen, metastatik olmayan PDAK olgularını ve sınırlı sayıda neoadjuvan tedavi almış hastayı içermektedir; ileri/metastatik evre hastalar ile yalnızca biyopsi ile tanı alıp palyatif/yoğun sistemik tedavi gören olgular bu seride yer almamaktadır. Bu nedenle elde edilen sonuçların, PDAK spektrumunun tamamına genellenmesinde temkinli olunmalı; özellikle metastatik, yalnız biyopsi ile izlenen veya yoğun sistemik/palyatif tedavi görmüş hasta grupları için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu akılda tutulmalıdır.

Son olarak, CREPT ekspresyonunun yalnızca immünohistokimyasal düzeyde, tek bir değerlendirmeci tarafından ve yarı kantitatif bir skorlama sistemiyle incelenmiş olması, gözlemci bağımlılığını ve metodolojik varyasyonu tamamen dışlayamamaktadır. Çalışmamızda moleküler düzeyde (örneğin mRNA ekspresyonu, mutasyon analizi, fonksiyonel in vitro/in vivo modeller) destekleyici verilerin bulunmaması da, CREPT'in PDAK biyolojisindeki mekanistik rolüne ilişkin yorumların literatürdeki diğer çalışmalarla sınırlı kalmasına yol açmaktadır.

Tüm bu sınırlılıklara rağmen, çalışmamızın rezeke PDAK olgularında CREPT ekspresyonuna ilişkin ilk verilerden bazılarını sunması, ayrıntılı klinikopatolojik korelasyon ve sağkalım verileriyle birlikte değerlendirilmiş olması, gelecekte daha geniş örneklemler ve çok merkezli tasarımlarla planlanacak çalışmalar için hipotez üreten ve yol gösterici nitelikte bir basamak oluşturduğu kanaatini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2018-2023 yılları arasında PDAK tanısı almış ve cerrahi rezeksiyon uygulanmış 53 olguya ait materyallerde CREPT (RPRD1B) ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş; elde edilen CREPT skorlarının temel klinikopatolojik ve prognostik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1) Primer tümörler AJCC 8. baskı TNM sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; 12 (%22,6) olgunun evre I, 26 (%49,1) olgunun evre II ve 15 (%28,3) olgunun evre III kategorisinde yer aldığı, cerrahi rezeksiyon serisi olması nedeniyle evre IV olgu bulunmadığı saptanmıştır. Böylece çalışma grubumuzun esas olarak metastatik olmayan, rezeksiyon adayı hastalardan oluşan bir PDAK popülasyonunu yansıttığı görülmüştür.
2) Genel sağkalım analizinde, operasyon tarihi ile ölüm veya son takip/başvuru tarihi arasındaki süre "toplam yaşanılan gün sayısı" olarak hesaplanmış; bu sürenin 1 ile 2340 gün arasında değiştiği, ortalama sürenin 548,6±579,2 gün (yaklaşık 18 ay) ve ortanca değerin 410 gün (yaklaşık 13–14 ay) olduğu belirlenmiştir. Bu değerler, rezeke PDAK olgularında sınırlı bir sağkalım süresine işaret etmektedir.
3) CREPT ekspresyonu, tümör dokularında ağırlıklı olarak nükleer yerleşimli olacak şekilde değişen şiddetlerde gözlenmiş ve 0–12 arası değişen immünreaktivite skorları (IRS) ile yarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Tümör dışı pankreatik yapılarda PanİN odaklarında değişken derecede nükleer boyanma, Langerhans adalarındaki endokrin hücrelerde ise granüler karakterde sitoplazmik boyanma izlenmiş; ancak bu alanlar skorlama sistemine dahil edilmeyip yalnızca invaziv duktal adenokarsinom bezlerindeki nükleer ekspresyon dikkate alınmıştır.
4) CREPT immünohistokimyasal skorları ile histolojik grade (G1, G2, G3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, çalışmamızda CREPT düzeyinin tümör diferansiasyon derecesini doğrudan yansıtan bir parametre olmadığını düşündürmektedir.

5) CREPT skorları lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı ile karşılaştırıldığında, bu invazyon paternleri ve bölgesel yayılım göstergeleriyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Buna göre, mevcut örneklemde CREPT ekspresyonu ile klasik invazyon parametreleri arasında belirgin bir korelasyon ortaya konamamıştır.
6) CREPT IRS değerleri TNM evreleri (evre I–III) ile karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark saptanmamış; CREPT ekspresyonunun başlangıç tümör evresinden bağımsız seyrettiği izlenmiştir. Bu sonuç, CREPT'in çalışmamızda daha çok evre ve anatomik yayılım dışındaki biyolojik süreçlerle ilişkili bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.
7) CREPT immünreaktivite skorları ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile araştırılmış, ancak CREPT IRS değerleri ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Örneklem büyüklüğünün ve olay sayısının sınırlı olması nedeniyle Kaplan–Meier eğrileri ve çok değişkenli sağkalım modelleri uygulanamamış; bu nedenle çalışmamızda CREPT'in bağımsız prognostik değeri istatistiksel olarak ortaya konamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanmış pankreatik duktal adenokarsinom olgularında CREPT ekspresyonunun tümör hücrelerinde belirgin nükleer artış göstermekle birlikte, incelenen klinikopatolojik parametreler (histolojik grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, TNM evresi) ve genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki sergilemediği saptanmıştır. Bu bulgular, çalışmanın başlangıç hipotezi olan "yüksek CREPT ekspresyonunun daha agresif klinikopatolojik özellikler ve daha kötü prognoz ile ilişkili olacağı" yönündeki önermenin, mevcut örneklemde tam olarak doğrulanamadığını göstermektedir. Bununla birlikte CREPT'in, PDAK'ta tümör hücrelerinde artmış ekspresyon gösteren ve klasik morfolojik/klinik parametrelerden görece bağımsız seyredebilen potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.

Öneri olarak, gelecekte daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli ve tercihen prospektif tasarımlı çalışmaların planlanması; CREPT ekspresyonunun

standartlaştırılmış skorlama sistemleri ve belirlenmiş cut-off değerleri ile değerlendirilmesi, genel sağkalımın yanı sıra hastalıksız sağkalım ve tedavi yanıtı gibi ek sonlanımların da dahil edildiği çok değişkenli modellerde analiz edilmesi uygun olacaktır. Ayrıca immünohistokimyasal bulguların, CREPT'e ait mRNA ve protein düzeyleri, fonksiyonel in vitro/in vivo modeller ve diğer proliferasyon/invazyon belirteçleri ile birlikte ele alınması; CREPT'in pankreatik duktal adenokarsinom biyolojisindeki yeri, olası prognostik değeri ve gelecekte hedeflenebilir bir moleküler yolak bileşeni olup olamayacağı konusunda daha net sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. World Health Organization; 2022 [a.yer 22 Ekim 2025]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&cancers=39&types=0&sort_by=value0&populations=792

2. Leiphrakpam PD, Chowdhury S, Zhang M, Bajaj V, Dhir M, Are C. Trends in the Global Incidence of Pancreatic Cancer and a Brief Review of its Histologic and Molecular Subtypes. J Gastrointest Cancer. 24 Şubat 2025;56(1):71.

3. Shou S, Liu R, He J, Jiang X, Liu F, Li Y, vd. Current and projected incidence rates of pancreatic cancer in 43 countries: an analysis of the Cancer Incidence in Five Continents database. BMJ Open Gastroenterol [Internet]. 21 Ocak 2025 [a.yer 30 Temmuz 2025];12(1). Erişim adresi: https://bmjopengastro.bmj.com/content/12/1/e001544

4. Lei S, Mao Y, Yang Q, Yan H, Wang J. Trends in pancreatic cancer incidence, prevalence, and survival outcomes by histological subtypes: a retrospective cohort study. Gastroenterol Rep. 01 Ocak 2025;13:goaf030.

5. Luo G, Fan Z, Gong Y, Jin K, Yang C, Cheng H, vd. Characteristics and Outcomes of Pancreatic Cancer by Histological Subtypes. Pancreas. Temmuz 2019;48(6):817-22.

6. Yang G, Wang Y, Xiao J, Zhao F, Qiu J, Liu Y, vd. CREPT serves as a biomarker of poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. Cell Oncol. 01 Nisan 2021;44(2):345-55.

7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL, Perkins JA. Robbins basic pathology. Tenth edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. 935 s.

8. Liu J, Liu H, Zhang X, Gao P, Wang J, Hu Z. Identification and characterization of P15RS, a novel P15(INK4b) related gene on G1/S progression. Biochem Biophys Res Commun. 20 Aralık 2002;299(5):880-5.

9. Mei K, Jin Z, Ren F, Wang Y, Chang Z, Wang X. Structural basis for the recognition of RNA polymerase II C-terminal domain by CREPT and p15RS. Sci China Life Sci. 01 Ocak 2014;57(1):97-106.

10. Yin H, Cao Q, Zhao H, Wang S, Chen W, Zhang X, vd. Expression of CREPT is associated with poor prognosis of patients with renal cell carcinoma. Oncol Lett [İnternet]. 09 Eylül 2019 [a.yer 30 Temmuz 2025]; Erişim adresi: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10831

11. Zhang Y, Liu C, Duan X, Ren F, Li S, Jin Z, vd. CREPT/RPRD1B, a recently identified novel protein highly expressed in tumors, enhances the β-catenin·TCF4 transcriptional activity in response to Wnt signaling. J Biol Chem. 15 Ağustos 2014;289(33):22589-99.

12. Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

13. Ehrhardt JD, Gomez F. Embryology, Pancreas. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 14 Ekim 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545243/

14. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd bs. New York: Elsevier; 2020.

15. Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. Surg Oxf. Haziran 2019;37(6):297-301.

16. Çağlar V, Gönül Y, Songur A. Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları. Uluslar Klin Araştırmalar Derg. 12 Temmuz 2016;2(2):77-82.

17. Mescher AL, Junqueira LCU. Junqueira's basic histology: text and atlas. Fourteenth edition. New York: Mcgraw-Hill Education; 2016.

18. Shahid Z, Singh G. Physiology, Islets of Langerhans. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 20 Ekim 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542302/

19. Mills SE, Ovid Technologies, Inc, editörler. Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 3155 s.

20. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editörler. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2019. (World health organization classification of tumours).

21. Afghani E, Klein AP. Pancreatic Adenocarcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. Ekim 2022;36(5):879-95.

22. Grigorescu RR, Husar-Sburlan IA, Gheorghe C. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors. Life. 05 Ağustos 2024;14(8):980.

23. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, vd. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. World J Gastroenterol. 21 Temmuz 2021;27(27):4298-321.

24. Jiang Z, Zhang W, Zhang Z, Sha G, Wang D, Tang D. Intratumoral microbiota: A new force in diagnosing and treating pancreatic cancer. Cancer Lett. 01 Şubat 2023;554:216031.

25. Klatte DCF, Wallace MB, Löhr M, Bruno MJ, van Leerdam ME. Hereditary pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 01 Haziran 2022;58-59:101783.

26. Hsu FC, Roberts NJ, Childs E, Porter N, Rabe KG, Borgida A, vd. Risk of Pancreatic Cancer Among Individuals With Pathogenic Variants in the ATM Gene. JAMA Oncol. 01 Kasım 2021;7(11):1664-8.

27. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 01 Temmuz 2008;393(4):535-45.

28. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Temmuz 2021;18(7):493-502.

29. Pedro BA, Wood LD. Early neoplastic lesions of the pancreas: initiation, progression, and opportunities for precancer interception. J Clin Invest. 15 Temmuz 2025;135(14):e191937.

30. Ohtsuka T, Fernandez-del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, vd. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreatology. 01 Mart 2024;24(2):255-70.

31. Xie W, Liang H, Guo Y, Xiao SY. Update on mucinous cystic neoplasm of the pancreas: a narrative review. J Pancreatol. Eylül 2021;4(3):115.

32. Rodríguez Gil Y, Jiménez Sánchez P, Muñoz Velasco R, García García A, Sánchez-Arévalo Lobo VJ. Molecular Alterations in Pancreatic Cancer: Transfer to the Clinic. Int J Mol Sci. 19 Şubat 2021;22(4):2077.

33. Marstrand-Daucé L, Lorenzo D, Chassac A, Nicole P, Couvelard A, Haumaitre C. Acinar-to-Ductal Metaplasia (ADM): On the Road to Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN) and Pancreatic Cancer. Int J Mol Sci. 09 Haziran 2023;24(12):9946.

34. Stefanoudakis D, Frountzas M, Schizas D, Michalopoulos NV, Drakaki A, Toutouzas KG. Significance of TP53, CDKN2A, SMAD4 and KRAS in Pancreatic Cancer. Curr Issues Mol Biol. 23 Mart 2024;46(4):2827-44.

35. Adsay NV, Basturk O, Saka B, Bagci P, Ozdemir D, Balci S, vd. Whipple Made Simple For Surgical Pathologists. Am J Surg Pathol. Nisan 2014;38(4):480-93.

36. Shi J, Basturk O. Whipple Grossing in the Era of New Staging: Should We Standardize? Diagnostics. 29 Eylül 2019;9(4):132.

37. Wang H, Chetty R, Hosseini M, Allende DS, Esposito I, Matsuda Y, vd. Pathologic Examination of Pancreatic Specimens Resected for Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Recommendations from the Pancreatobiliary Pathology Society. Am J Surg Pathol. 01 Haziran 2022;46(6):754-64.

38. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, Ackerman LV, editörler. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.

39. Lee SJ, Bae HI, Yoon G, Cho CM, Kwon HJ, Park J, vd. Cytological, histological, and molecular characteristics of pure invasive micropapillary carcinoma of pancreas. Medicine (Baltimore). 12 Haziran 2020;99(24):e20668.

40. College of American Pathologists. Exocrine Pancreas Cancer Protocol (Panc.Exo_4.3.0.0) [Internet]. Northfield, IL, USA: College of American Pathologists; 2025 [a.yer 18 Kasım 2025]. (CAP Cancer Protocol Templates). Report No.: Panc.Exo_4.3.0.0. Erişim adresi: https://documents.cap.org/documents/New-Cancer-Protocols-June-2025/Panc.Exo_4.3.0.0.REL_CAPCP.pdf

41. Ren F, Wang R, Zhang Y, Liu C, Wang Y, Hu J, vd. Characterization of a Monoclonal Antibody Against CREPT, a Novel Protein Highly Expressed in Tumors. Monoclon Antibodies Immunodiagn Immunother. Aralık 2014;33(6):401-8.

42. Li M, Ma D, Chang Z. Current understanding of CREPT and p15RS, carboxy-terminal domain (CTD)-interacting proteins, in human cancers. Oncogene. Ocak 2021;40(4):705-16.

43. Yu S, Huang H, Wang S, Xu H, Xue Y, Huang Y, vd. CREPT is a novel predictor of the response to adjuvant therapy or concurrent chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2019;12(9):3301-10.

44. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 21 Kasım 2018;24(43):4846-61.

45. Li W, Zheng G, Xia J, Yang G, Sun J, Wang X, vd. Cell cycle-related and expression-elevated protein in tumor overexpression is associated with proliferation behaviors and poor prognosis in non-small-cell lung cancer. Cancer Sci. Nisan 2018;109(4):1012-23.

46. Siril YJ, Kouketsu A, Saito H, Takahashi T, Kumamoto H. Immunohistochemical expression levels of cyclin D1 and CREPT reflect the course

and prognosis in oral precancerous lesions and squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. Ocak 2022;51(1):27-32.

47. Zheng G, Li W, Zuo B, Guo Z, Xi W, Wei M, vd. High expression of CREPT promotes tumor growth and is correlated with poor prognosis in colorectal cancer. Biochem Biophys Res Commun. 18 Kasım 2016;480(3):436-42.

48. She Y, Liang J, Chen L, Qiu Y, Liu N, Zhao X, vd. CREPT expression correlates with poor prognosis in patients with retroperitoneal leiomyosarcoma. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(10):6596-605.

49. Wen N, Bian L, Gong J, Meng Y. Overexpression of cell-cycle related and expression-elevated protein in tumor (CREPT) in malignant cervical cancer. J Int Med Res. Ocak 2020;48(1):0300060519895089.

50. Nair AS. Publication bias - Importance of studies with negative results! Indian J Anaesth. Haziran 2019;63(6):505-7.

51. Ma D, Zou Y, Chu Y, Liu Z, Liu G, Chu J, vd. A cell-permeable peptide-based PROTAC against the oncoprotein CREPT proficiently inhibits pancreatic cancer. Theranostics. 2020;10(8):3708-21.

52. Crowe AR, Yue W. Semi-quantitative Determination of Protein Expression UsingImmunohistochemistry Staining and Analysis. Bio-Protoc. 20 2019;9(24):e3465.

53. SEER [Internet]. [a.yer 30 Kasım 2025]. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html

54. Jiang QL, Zhang SS, Chen YT, Zhang JW, Wang CF. Risk factors for early-onset pancreatic cancer patients, and survival analysis.

55. Debernardi S, Liszka L, Ntala C, Steiger K, Esposito I, Carlotti E, vd. Molecular characteristics of early-onset pancreatic ductal adenocarcinoma. Mol Oncol. Mart 2024;18(3):677-90.

56. Chatterjee D, Rashid A, Wang H, Katz MH, Wolff RA, Varadhachary GR, vd. Tumor Invasion of Muscular Vessels Predicts Poor Prognosis in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Who Received Neoadjuvant Therapy and Pancreaticoduodenectomy. Am J Surg Pathol. Nisan 2012;36(4):552-9.

57. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, Riaz A, Al-Bahrani A. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann R Coll Surg Engl. Şubat 2017;99(2):101-6.

58. Crippa S, Pergolini I, Javed AA, Honselmann KC, Weiss MJ, Di Salvo F, vd. Implications of Perineural Invasion on Disease Recurrence and Survival After

Pancreatectomy for Pancreatic Head Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 01 Ağustos 2022;276(2):378-85.

59. Garajová I, Giovannetti E. Targeting Perineural Invasion in Pancreatic Cancer. Cancers. 21 Aralık 2024;16(24):4260.

60. Schorn S, Demir IE, Haller B, Scheufele F, Reyes CM, Tieftrunk E, vd. The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. Mart 2017;26(1):105-15.

61. Latenstein AEJ, van Roessel S, van der Geest LGM, Bonsing BA, Dejong CHC, Groot Koerkamp B, vd. Conditional Survival After Resection for Pancreatic Cancer: A Population-Based Study and Prediction Model. Ann Surg Oncol. 01 Temmuz 2020;27(7):2516-24.

62. van Wijk L, de Klein GW, Kanters MA, Patijn GA, Klaase JM. The ultimate preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio is a prognostic factor for survival after pancreatic cancer resection. Eur J Med Res. 07 Ekim 2020;25(1):46.

63. Bachmann J, Michalski CW, Martignoni ME, Büchler MW, Friess H. Pancreatic resection for pancreatic cancer. HPB. 01 Ekim 2006;8(5):346-51.

64. Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW, Ikdahl T, Buanes T, Labori KJ. Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: Asymptomatic recurrence is associated with improved survival. Eur J Surg Oncol EJSO. 01 Haziran 2013;39(6):559-66.